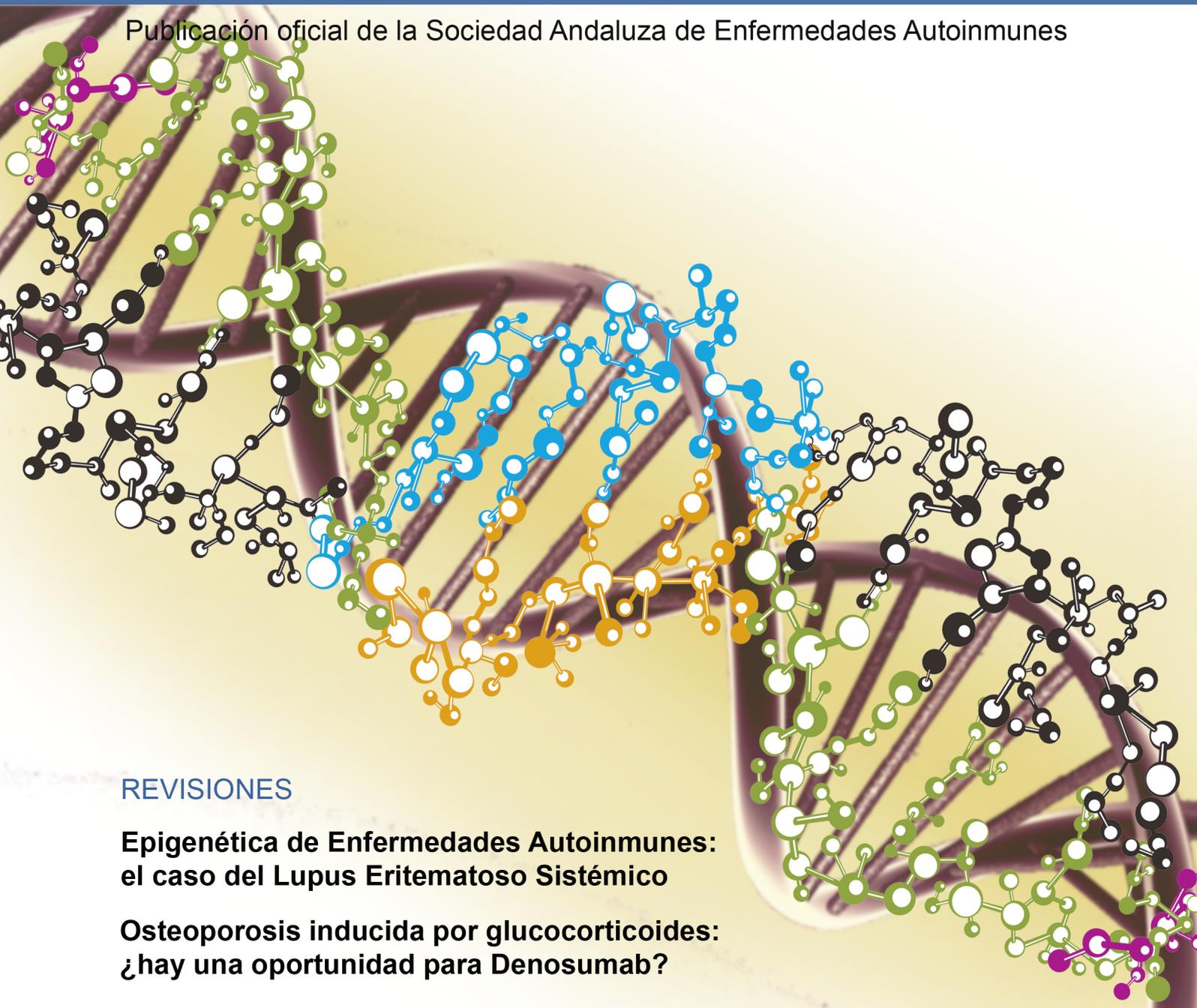


AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



REVISIONES

**Epigenética de Enfermedades Autoinmunes:
el caso del Lupus Eritematoso Sistémico**

**Osteoporosis inducida por glucocorticoides:
¿hay una oportunidad para Denosumab?**

Presentación

Undécimo número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad"

Literatura Comentada

Lupus Eritematoso Sistémico. Artritis Reumatoide. Síndrome Antifosfolípido. Esclerodermia. Vaculítis. Nefrología. Enfermedad de Behçet. Hipertensión pulmonar. Pediatría. Genética. Inmunología. Dermatología. Sarcoidosis.

Resúmenes

Cuadernos de Autoinmunidad

Año 5, Volumen 2
Junio 2012

Publicación de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA), con periodicidad cuatrimestral y carácter multidisciplinario.



Coordinador:
Norberto Ortego Centeno

Colaboradores:
Ana Ávila Bernabeu
M^a del Mar Ayala Gutiérrez
Esteban Ballestar
Ana Celia Barnosi Marín
José Luis Callejas Rubio
Marisol Camacho Lovillo
M^a Teresa Camps García
M^a Jesús Castillo Palma
Carmen Cénit Laguna
Enrique De Ramón Garrido
Rosa García Portales
Rocio González León
Estíbaliz Iglesias Jiménez
M^a José Lirola Cruz
Javier Martín Ibáñez
Ana M^a Marquez Ortiz
Manuela Moreno Higuera
Fco. Javier Muñoz Vico
Celia Ocaña Medina
Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández
Ricardo Ruiz Villaverde
David Sánchez Cano
Julio Sánchez Román

Diseño de portada y maquetación:
Miguel Ángel Molina
Telf: 625752842
E-mail: mamolinagarcia@gmail.com

Impresión:
Ediciones Adhara
Pol. Industrial Virgen de Las Nieves
Ctra. Río Dilar, nave 7. 18110
Las Gabias (Granada)
Web: www.adhara.es
E-mail: ediciones@adhara.com
Depósito legal: M-2346-2009
ISSN: 1889-3031

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

UNDÉCIMO NÚMERO

Queridos amigos llegamos a vosotros con el número 11 de Cuadernos que aparece coincidiendo con el VI Congreso de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes que se celebra en Ceuta los días 21 a 23 de Junio de 2012.

Este número incluye dos trabajos de fondo. El primero del Dr. Esteban Ballestar nos inicia en el mundo de la epigenética en las enfermedades autoinmunes. Apenas ha comenzado a caminar esta disciplina y ya podemos intuir su gran trascendencia en el futuro. No solo en el conocimiento de la patogenia de esta patología, sino también en el desarrollo de nuevas terapias. En el segundo se explora la posibilidad de denosumab como un nuevo tratamiento para la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Además, contamos con los habituales comentarios de publicaciones de interés en el campo de las enfermedades autoinmunes y, como sucede con los números que aparecen coincidiendo con el Congreso, los resúmenes de las comunicaciones presentadas al mismo.

Este año las dificultades para la celebración del Congreso han sido máximas. A nadie le es ajena la situación que estamos atravesando. Hay que agradecer al Comité Organizador, y muy especialmente al Dr. Tenorio, sus desvelos y tenacidad para superar la adversidad. También, cómo no, a la industria, que ha hecho un gran esfuerzo para ayudarnos en el cumplimiento de los fines de nuestra Asociación. Estoy seguro de que el Congreso será de la máxima calidad y nos dejará, como siempre, con un buen sabor de boca y con deseos de encontrarnos de nuevo en el próximo a celebrar en Almería.

Un fuerte abrazo.

Norberto Ortego Centeno



Esteban Ballestar.

Grupo de Cromatina y Enfermedad, Programa de Epigenética y Biología del Cáncer (PEBC), Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Epigenética de Enfermedades Autoinmunes: el caso del Lupus Eritematoso Sistémico

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años se ha despertado un interés sin precedentes por comprender el papel de las alteraciones epigenéticas en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes. Los trastornos autoinmunes constituyen un grupo de enfermedades inflamatorias con etiología compleja en la que se combina la contribución de numerosos factores genéticos con efectos ambientales. En conjunto, las enfermedades autoinmunes afectan a una proporción significativa de la población (5-10%) y entre ellas se incluyen trastornos tan diversos como el lupus eritematoso sistémico (SLE), la artritis reumatoide (RA), la diabetes tipo 1 (T1D) y la esclerosis múltiple (ME). A pesar del amplio espectro de enfermedades incluidas en este grupo, los estudios genéticos han revelado la existencia de elementos genéticos comunes que ponen de manifiesto la existencia de mecanismos similares. Más recientemente, el interés por identificar alteraciones epigenéticas en enfermedades autoinmunes ha sido estimulado por diversos hallazgos. En primer lugar, la creciente comprensión sobre cómo los mecanismos epigenéticos determinan la expresión génica. Así pues,

si la genética se centra sobre todo en la secuencia de los genes, la epigenética se centra en mecanismos que garantizan la correcta expresión de los mismos (Figura 1). Además, diversas evidencias han mostrado el efecto de agentes externos sobre el establecimiento de marcas epigenéticas, vinculándose medio ambiente con función génica. Diversos agentes ambientales, entre los que se incluyen las infecciones virales, la exposición a hormonas o a distintos compuestos, la dieta o el consumo de determinados fármacos, son capaces de influir en el desarrollo de enfermedades autoinmunes ¹.

Diversas evidencias han mostrado la acumulación de alteraciones epigenéticas, especialmente alteraciones de la metilación del DNA, en enfermedades autoinmunes, sobre todo en las del tipo reumático como SLE o RA ². Sin embargo, todavía existe un número relativamente bajo de estudios que aborden la identificación de alteraciones epigenéticas en este grupo de enfermedades. Esto contrasta con el salto que ha dado esta disciplina en la investigación oncológica, donde la epigenética constituye una de las áreas de mayor expansión. La investigación de alteraciones epigenéticas en enfermedades autoinmunes conducirá en los próximos años a la identifica-

Figura 1.

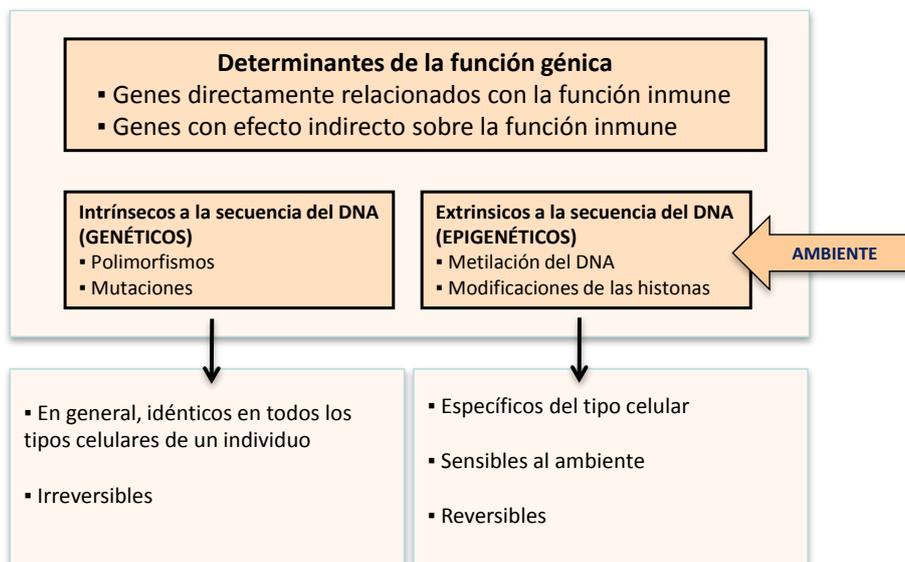


Figura 1. La función de los genes está determinada por un componente genético (secuencia) y un componente epigenético (modificaciones del DNA e histonas). Los polimorfismos y mutaciones influyen en la función génica, suelen ser irreversibles. Las modificaciones epigenéticas son mucho más sensibles a los estímulos ambientales y son reversibles, con lo que proporcionan dianas adecuadas para el diseño de fármacos.

ción de nuevos marcadores de diagnóstico, progresión de la enfermedad o respuesta a fármacos. Asimismo, la comprensión de los mecanismos de desregulación epigenética en enfermedades autoinmunes, permitirá valorar la posibilidad de desarrollar nuevos fármacos contra estas rutas de desregulación. También es necesario investigar el impacto de distintos agentes medioambientales en la generación de alteraciones epigenéticas

En este artículo se describe el significado de la regulación epigenética y se hace una revisión secuencial de los estudios que han conducido a identificar alteraciones epigenéticas en SLE que pueden servir como pauta para el abordaje de estos estudios en otras enfermedades autoinmunes. El objetivo del artículo es proporcionar una perspectiva que permita plantear estudios epigenéticos en otras enfermedades autoinmunes, así como destacar su impacto en la investigación y práctica clínica.

CONTROL EPIGENÉTICO Y SU IMPACTO SOBRE EL FUNCIONAMIENTO DE LA CÉLULA

La regulación epigenética es determinante para la función de los genes ya que determina cuáles se expresan en cada tipo celular lo cual en último término especifica las características de cada tipo celular. Dicha regulación se establece a través de adiciones de grupos químicos al DNA, o bien a las proteínas que empaquetan éste dentro del núcleo de las células, es decir las histonas. Los dos tipos principales de modificación epigenética son la metilación del DNA y las modificaciones post-traduccionales de las histonas. Ambos tipos de modificaciones químicas son capaces de influir en el estado de expresión de genes, especialmente aquellas que se encuentran asociadas físicamente a porciones del DNA relacionadas con la regulación de la expresión, como los promotores de los genes. Por otra parte, las marcas epigenéticas también ayudan a regular otros procesos, como la replicación del DNA, asociada a la división celular, o a los procesos de reparación del DNA.

La metilación del DNA se produce principalmente en nucleótidos de citosina seguidos de guanina. Esta secuencia dinucleotídica se encuentra representada en baja proporción en el genoma, aunque tiende a concentrarse en las denominadas secuencias repetitivas, así como en regiones del DNA conocidas como islas CpG, muchas de las cuales coinciden con los promotores de los genes. Desde el punto de vista de la regulación génica, la metilación de CpGs en los promotores se asocia generalmente con la represión transcripcional (Figura 2). Este proceso se produce de manera natural para silenciar la expresión de determinados genes. La metilación de CpGs se establece y mantiene por un grupo de enzimas conocidas como DNA metiltransferasas

(DNMTs), que utilizan el metabolito S-adenosilmetionina como donador del grupo metilo. La desmetilación del DNA se puede inducir mediante inhibición de las DNMTs. Este mecanismo, también conocido como desmetilación pasiva del DNA, constituye la base para diversos fármacos, algunos de los cuales se utilizan para el tratamiento de determinadas leucemias y síndrome mielodisplásicos ³. Alternativamente, se han descrito procesos de desmetilación activa, sobretodo en procesos de diferenciación y reprogramación celular, y durante la activación en el sistema inmune. Aunque la identidad de las enzimas que participan en la desmetilación activa no está del todo esclarecida, diversos estudios apuntan a que podría depender de la enzima denominada citidina desaminasa inducida por activación (AICDA o AID), en el contexto de un proceso que requeriría la participación de procesos de reparación, una vez producida la desaminación de la citosina metilada. La desmetilación podría implicar también a enzimas de la familia de las TET que catalizan la conversión de 5-metilcitosina a hidroximetilcitosina, de manera que esta modificación podría participar en el marcaje de las secuencias que sufren desmetilación activa.

El segundo grupo de modificaciones epigenéticas está constituido por las modificaciones post-traduccionales de las histonas ⁴. Estas se producen en forma de incorporación de grupos acetilos, metilos o fosfatos en aminoácidos ubicados en las porciones de las proteínas que empaquetan el DNA, las histonas. Dichas modificaciones se han detectado en al menos 60 posiciones distintas entre los residuos potencialmente modificables de las cuatro histonas que forman el octámero alrededor del cual se empaqueta el DNA. Las diferentes combinaciones de modificaciones de las histonas se asocian con distintos estados funcionales, entre los que se incluye la activación de la expresión génica o la represión, la elongación de la transcripción, o la competencia para la replicación del DNA. Esta diversidad ofrece un enorme potencial de combinaciones funcionales. En algunos casos, la relación entre determinadas modificaciones de las histonas y la expresión génica está muy bien definida, como es el caso de la metilación del aminoácido lisina en la posición 9 y en la 27 de la histona H3, que son característicos de genes que no se expresan (Figura 2), o la acetilación de las lisinas de los extremos de las histonas H3 y H4, o la metilación del aminoácido lisina en la posición 4 de la histona H3, que están presentes en muchos genes activos (Figura 2). Al igual que la metilación del DNA, las modificaciones de las histonas son enzimáticamente reversibles, y gran parte de las enzimas implicadas en eliminar grupos de las histonas han sido caracterizadas. Todas estas enzimas, así como las modificaciones que median, constituyen una fuente potencial de nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de fármacos. En la actualidad, existen algunos fármacos con uso clínico en algunos linfomas dirigidos contra algunas de estas enzimas ⁵, en concreto las histona-desacetilasas que eliminan grupos acetilo de las histonas.

Figura 2.

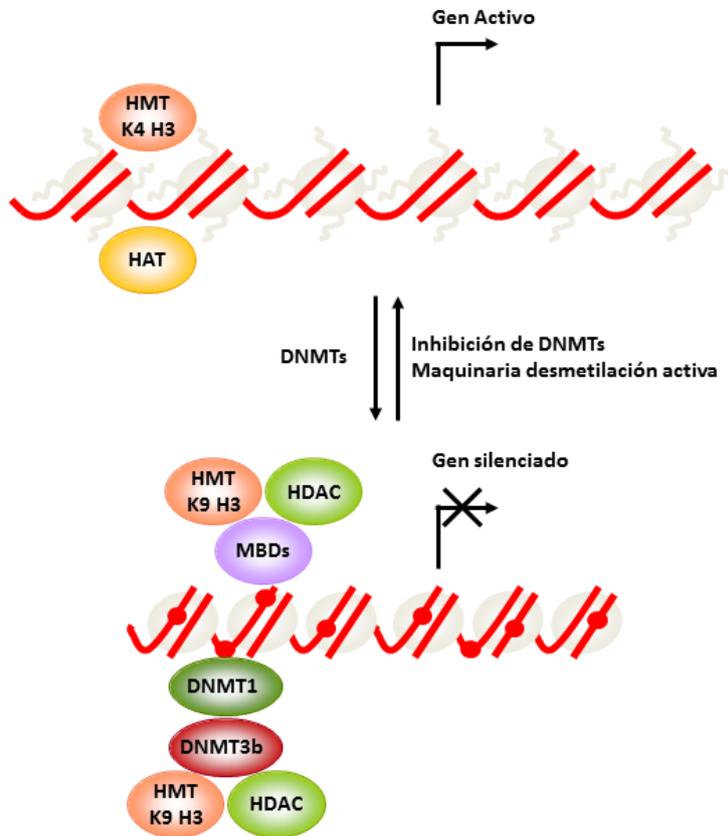


Figura 2. Interconexión entre las modificaciones epigenéticas. Se presenta un fragmento de DNA empaquetado en torno a histonas (que están organizada en forma de octámeros, círculos). Las modificaciones del DNA y las histonas determinan el estado activo o silenciado de un gen. Entre la maquinaria representada aparecen las DNA metiltransferasas (DNMTs), proteínas de unión a DNA metilado (MBD) que se asocian a enzimas modificadoras de las histonas: histona metiltransferasas (HMT K9 H3), histona desacetiladas (HDAC). Las histona metiltransferasas como la HMT K4 H3 e histona acetiltransferasas (HAT) están asociadas con los promotores no metilados y permiten que haya actividad transcripcional.

Para cada situación funcional o fisiológica concreta, cada célula del organismo se caracteriza por un perfil epigenético o epigenómico (considerando toda la secuencia de DNA de la célula, o genoma), especificado por un conjunto de modificaciones de las histonas y un perfil de metilación del DNA, que se corresponde con un perfil concreto de expresión génica. La tecnología actual permite obtener dichos perfiles epigenómicos y es un objetivo central para numerosos equipos de investigación y consorcios internacionales la descripción de epigenomas con el objeto de comprender la relación entre los mismos y el correcto funcionamiento de las células. Por otra parte, el epigenoma actúa como interfaz entre el genoma y el medio ambiente. Esto es así porque las enzimas y los factores que se encargan de establecer y mantener las marcas epigenéticas están físicamente asociadas a factores que responden a la unión de hormonas y otras moléculas pequeñas. Así, la distribución y configuración de marcas epigenéticas puede depender de la presencia de dichos compuestos, en función de la disponibilidad en condiciones ambientales determinadas. Asimismo, los cambios en la estabilidad, niveles de eficiencia o afinidad de factores de transcripción que se encuentran asociados con enzimas de modificación de histonas pueden influir en las modificaciones epigenéticas en regiones específicas de la secuencia del DNA.

Tales cambios pueden producirse como consecuencia de mutaciones o polimorfismos genéticos que alteran el correcto funcionamiento de dichos factores.

EVIDENCIAS DEL PAPEL DE LA DESREGULACIÓN EPIGENÉTICA EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES: EL CASO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La mayor parte de los estudios sobre las alteraciones epigenéticas en enfermedades autoinmunes se han centrado en las enfermedades autoinmunes reumáticas, y sobre todo en SLE.

En SLE, como en el resto de enfermedades autoinmunes, se produce una desregulación de la tolerancia inmunológica. Hasta la fecha, los mecanismos responsables de dicha disminución de la tolerancia se desconocen. El resultado es la producción de autoanticuerpos, apoptosis exacerbada de linfocitos en sangre, elevados niveles de citoquinas, fisiología anormal de las células inmunitarias, etc ⁶.

La tasa de concordancia en gemelos monocigóticos y dicigóticos para SLE oscila en torno al 25% y el 2%, respectivamente, y la heredabilidad del SLE supera el 66%. La elevada tasa de concordancia en SLE no hace sino destacar la implicación del componente genético de la enfermedad, aunque por otro lado, el que dicha concordancia sea incompleta pone de manifiesto el componente ambiental de la misma. Se sabe que diversos factores ambientales tales como los niveles hormonales, infecciones virales y la exposición a productos químicos influyen en la etiopatogenia del SLE ⁶.

Con respecto a la genética de la misma, hasta la fecha se han identificado numerosos genes de susceptibilidad tanto mediante estudios centrados en el análisis de regiones candidatas como mediante rastreos sistemáticos del genoma ⁷. Estos genes de susceptibilidad son capaces de explicar parcialmente la desregulación que se lleva a cabo en el SLE en el ámbito de la apoptosis, los niveles de citoquinas de las células inmunitarias y la hiperreactividad. Sin embargo, es poco probable que la identificación de genes de susceptibilidad adicionales permita explicar completamente la aparición de la enfermedad, debido a que el ambiente también participan en el desarrollo del SLE. En la actualidad, se reconoce que la complejidad en la etiopatología del SLE se debe a la combinación de las contribuciones individuales de distintas variantes en estos genes de susceptibilidad, junto con el efecto ambiental que puede influir en los procesos de desregulación epigenética (Figura 1).

La primera evidencia de la importancia de las alteraciones en metilación del DNA de linfocitos T relacionada con el desarrollo del SLE data de los años 80, cuando se descubrió el efecto del tratamiento de células T con agentes hipometilantes del DNA como 5-azacitidina, hidralazina o procainamida. Se observó que el tratamiento con estos agentes estimula la autorreactividad de las células CD4+, de manera que la presencia de los macrófagos autólogos es capaz de estimular su activación una vez se ha perdido la exigencia de antígeno exógeno ⁸. También se observó que el tratamiento con inhibidores de DNMTs influye en el perfil de algunos marcadores de superficie en linfocitos T. Así, el fenotipo observado en células CD4+ tratadas con inhibidores de DNMTs se asemejaba al de linfocitos CD4+ aislados de pacientes con SLE ⁹. Además, se determinó que el contenido de 5-metilcitosina de células CD4+ era más bajo en RA y SLE que en individuos normales ¹⁰. En el caso de SLE, la bajada en los niveles de 5-metilcitosina se correlaciona con la puntuación SLEDAI ¹⁰. En conjunto, todos estos descubrimientos iniciales indicaban la importancia de la desregulación de la metilación del DNA en la patogénesis de SLE.

Posteriormente se obtuvieron distintas evidencias relacionando los cambios en la metilación del DNA de linfocitos T y la autoinmunidad. Por ejemplo, la administración de fármacos hipometilantes en humanos es suficiente para inducir lupus ¹¹. Además, el tratamiento

de las células T humanas de individuos sanos con estos fármacos hipometilantes y su inyección en ratones singénicos es suficiente para causar una enfermedad similar al lupus, debido a que estos linfocitos autorreactivos son capaces de lisar macrófagos singénicos y secretar IL-4, IL-6 e IFN- γ ¹².

Más adelante se comenzaron a investigar los cambios de metilación del DNA en genes específicos, en concreto en genes importantes para la respuesta inmune y la función normal de los linfocitos T. Entre los genes identificados se encontraron cambios en algunos directamente relacionados con procesos autoinmunes. Es el caso de CD11a, también conocido como ITGAL (integrina alfa L), implicado en la activación de linfocitos T a través del complejo mayor de histocompatibilidad y el receptor de células T. El promotor del gen CD11a está hipometilado en linfocitos T de individuos con SLE, afectando a la unión de algunos factores de transcripción tales como PU.1 y Sp1. Otro gen importante en la autorreactividad es la perforina (PRF1), una proteína implicada en la muerte celular a través de mecanismos de generación de poros en la membrana citoplasmática. En individuos sanos, la perforina se expresa en células CD8+ donde su promotor posee niveles bajos de metilación. En cambio, esta región está hipermetilada en linfocitos CD4+ donde no se expresa. Sin embargo, en individuos con SLE, esta región pierde la metilación en CD4+, y se produce una sobreexpresión aberrante de perforina relacionada con la capacidad de estos linfocitos para matar monocitos y macrófagos ¹³. Otro ejemplo de genes hipometilados y sobreexpresados en linfocitos CD4+ de individuos con SLE son CD40L y CD70. CD40L es una molécula estimuladora de linfocitos B, que en el caso de mujeres se encuentra normalmente metilada en sólo una de sus dos copias. Sin embargo, en mujeres con SLE, ambas copias del gen se desmetilan, dando lugar a la sobreexpresión. La desmetilación de genes como CD40L y otros presentes en el cromosoma X podría explicar por qué el SLE es más común en mujeres ¹⁴.

El futuro de la investigación en epigenética en SLE y otras enfermedades autoinmunes pasa por el empleo de estrategias de rastreo genómico. En esta línea, el primer estudio publicado sobre alteraciones en la metilación de DNA en SLE consistió en la comparación de los perfiles de metilación de gemelos discordantes para SLE ¹⁵. Al realizarse el estudio con gemelos, el análisis permitió excluir diferencias genéticas, y permitió identificar diferencias debidas exclusivamente a los cambios de metilación. En este estudio se identificaron alrededor de 50 genes diferencialmente metilados entre gemelos con SLE y sus hermanos sanos. Entre estos genes se identificaron varios involucrados en diversos procesos inmunológicos, como en producción de citoquinas (STAT5A, SYK, IL-10), en respuesta inmune (STAT5A, NOTCH4, SYK, IL10, AIM2, LTB4R, CSF1R, CSF3), o en inflamación (MMP14), entre otros. Más recientemente, se ha realizado un rastreo similar con linfocitos

CD4+ obtenidos de donantes sanos y con SLE, y la lista de alteraciones se ha ampliado ¹⁶.

Los cambios observados en la expresión de los distintos tipos celulares implicados en SLE no están necesariamente causados por alteraciones en la metilación del DNA. De hecho, alteraciones en el perfil de modificación de las histonas participan en los procesos de desregulación de la expresión génica. El análisis de los niveles globales de acetilación de histonas H3 y H4 en las células CD4 + han revelado que se producen cambios en los pacientes con SLE. Se ha descrito que algunos de estos cambios se correlacionan con marcadores de progresión y actividad de la enfermedad ¹⁷. También se ha observado cambios en acetilación en histonas asociados a cambios en la expresión génica en SLE, como por ejemplo en IL-10, CD154 (ligando de CD40) o en IFN- γ . Estos cambios se pueden revertir con tratamientos con tricostatina A, un inhibidor de histona deacetilasas ¹⁸. Obviamente, del estudio exhaustivo y detallado de estas alteraciones en el perfil de modificación de las histonas a nivel genómico se podrá obtener una estimación de la posibilidad de utilizar estos fármacos para mejorar los síntomas clínicos.

ALTERACIONES EN OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El estudio de cambios en la metilación han permitido la identificación de alteraciones en otras enfermedades autoinmunes como RA, ME, T1D entre otras. Dado que estas enfermedades comparten características clínicas y genéticas, se puede anticipar que los estudios en epigenética en distintas enfermedades autoinmunes permitirán identificar rutas comunes de desregulación epigenética. Los retos para los próximos años son varios: en primer lugar, es necesario invertir grandes esfuerzos para trazar los cambios en el epigenoma de los distintos tipos celulares relevantes en cada una de estas enfermedades. Se deberán estudiar tanto las alteraciones en la metilación de DNA como en las distintas modificaciones de las histonas. Es también de gran importancia establecer la relación entre distintos agentes ambientales (virus, hormonas, dieta, etc) y el efecto sobre las modificaciones epigenéticas y la expresión génica. También es clave identificar las distintas conexiones entre la genética y la epigenética, ya que los productos de varios genes de susceptibilidad pueden tener un impacto directo sobre el establecimiento de las marcas epigenéticas. Finalmente, de la descripción detallada de estos cambios se podrá valorar el potencial de los distintos fármacos que son capaces de revertir estas alteraciones. Muchos de los cambios identificados podrán ser utilizados como marcadores con valor clínico.

REFERENCIAS

- Gourley, M. & Miller, F. W. (2007) Mechanisms of disease: Environmental factors in the pathogenesis of rheumatic disease. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 3, 172–180.
- Ballestar E. (2011) Epigenetics Alterations in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Nature Reviews Rheumatology* 7, 263-271.
- García-Manero, G. (2008) Demethylating agents in myeloid malignancies. *Curr. Opin. Oncol.* 20, 705–710.
- Kouzarides, T. (2007) Chromatin modifications and their function. *Cell.* 128, 693–705.
- Biancotto, C., Frigè, G. & Minucci, S. (2010) Histone modification therapy of cancer. *Adv. Genet.* 70, 341–386.
- D'Cruz, D. P., Khamashta, M. A. & Hughes, G. R. (2007). Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 369, 587-96.
- Delgado-Vega, A., Sanchez, E., Lofgren, S., Castillejo-Lopez, C. & Alarcon-Riquelme, M. E. (2010). Recent findings on genetics of systemic autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol* 22, 698-705.
- Richardson, B. (1986). Effect of an inhibitor of DNA methylation on T cells. II. 5-Azacytidine induces self-reactivity in antigen-specific T4+ cells. *Hum Immunol* 17, 456-70.
- Richardson, B. C., Strahler, J. R., Pivrotto, T. S., Quddus, J., Bayliss, G. E., Gross, L. A., O'Rourke, K. S., Powers, D., Hanash, S. M. & Johnson, M. A. (1992). Phenotypic and functional similarities between 5-azacytidine-treated T cells and a T cell subset in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 35, 647-62.
- Richardson, B., Scheinbart, L., Strahler, J., Gross, L., Hanash, S. & Johnson, M. (1990). Evidence for impaired T cell DNA methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 33, 1665-73.
- Cornacchia, E., Golbus, J., Maybaum, J., Strahler, J., Hanash, S. & Richardson, B. (1988). Hydralazine and procainamide inhibit T cell DNA methylation and induce autoreactivity. *J Immunol* 140, 2197-200.
- Quddus, J., Johnson, K. J., Gavalchin, J., Amento, E. P., Chrisp, C. E., Yung, R. L. & Richardson, B. C. (1993). Treating activated CD4+ T cells with either of two distinct DNA methyltransferase inhibitors, 5-azacytidine or procainamide, is sufficient to cause a lupus-like disease in syngeneic mice. *J Clin Invest* 92, 38-53.
- Kaplan, M. J., Lewis, E. E., Shelden, E. A., Somers, E., Pavlic, R., McCune, W. J. & Richardson, B. C. (2002). The apoptotic ligands TRAIL, TWEAK, and Fas ligand mediate monocyte death induced by autologous lupus T cells. *J Immunol* 169, 6020-9.
- Lu, Q., Wu, A., Tesmer, L., Ray, D., Yousif, N. & Richardson, B. (2007). Demethylation of CD40LG on the inactive X in T cells from women with lupus. *J Immunol* 179, 6352-8.
- Javierre, B. M., Fernandez, A. F., Richter, J., Al-Shahrour, F., Martin-Subero, J. I., Rodriguez-Ubreva, J., Berdasco, M., Fraga, M. F., O'Hanlon, T. P., Rider, L. G., Jacinto, F. V., Lopez-Longo, F. J., Dopazo, J., Forn, M., Peinado, M. A., Carreno, L., Sawalha, A. H., Harley, J. B., Siebert, R., Esteller, M., Miller, F. W. & Ballestar, E. (2010). Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome Res* 20, 170-9.
- Jeffries, M. A., Dozmorov, M., Tang, Y., Merrill, J. T., Wren, J. D. & Sawalha, A. H. (2011). Genome-wide DNA methylation patterns in CD4+ T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Epigenetics* 6, 593-601.
- Hu, N., Qiu, X., Luo, Y., Yuan, J., Li, Y., Lei, W., Zhang, G., Zhou, Y., Su, Y. & Lu, Q. (2008). Abnormal histone modification patterns in lupus CD4+ T cells. *J Rheumatol* 35, 804-10.
- Mishra, N., Brown, D. R., Olorenshaw, I. M. & Kammer, G. M. (2001). Trichostatin A reverses skewed expression of CD154, interleukin-10, and interferon-gamma gene and protein expression in lupus T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 2628-33.



Norberto Ortego Centeno.
José Luis Callejas Rubio.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Servicio de Medicina Interna Hospital San Cecilio. Granada.

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES: ¿HAY UNA OPORTUNIDAD PARA DENOSUMAB?

A pesar de los avances logrados en el campo de la osteoporosis (OP) asociada al uso de glucocorticoides (GC), el problema sigue vigente, calculándose que el 30-50% de los pacientes que reciben tratamiento crónico con los mismos, para muy diversas patologías (el 0,5-2,5% de la población adulta), presentarán alguna fractura osteoporótica^{1,2}. Las fracturas aparecen preferentemente a partir de los 3-6 meses del inicio del tratamiento y afectan fundamentalmente a los huesos ricos en componente trabecular, especialmente las vértebras, pero pueden afectar a cualquier hueso. El riesgo es mayor cuanto más alta es la dosis de corticoide, especialmente si se superan los 7,5 mg/d de prednisona, pero aparece con dosis tan bajas como 2,5 mg/d³, e incluso con corticoides inhalados o administrados a días alternos⁴. Aunque el riesgo disminuye en el primer año después de que se discontinúa el tratamiento³, la posibilidad de desarrollar cualquier fractura osteoporótica o una de cadera, se multiplica por 1,66 y 2,25, respectivamente, en caso de tener el antecedente de haber recibido tratamiento con GC, según un metaanálisis realizado recientemente⁵, motivo por el que se incluye como un factor de riesgo independiente en la escala FRAX de riesgo de fractura osteoporótica⁶.

En el caso de la OP asociada al uso de GC, la prevención es fundamental y esta se debe poner en marcha especialmente cuando la duración prevista del tratamiento sea superior a 3 meses y a cualquier dosis. En este sentido es importante valorar el riesgo de fractura teniendo en cuenta que al uso de GC se suman otros factores de riesgo clásicos: edad, menopausia, consumo de tabaco y alcohol, tendencia a caer o la patología subyacente, así como una baja masa ósea y la presencia de fracturas previas⁷. Respecto a la masa ósea hay que decir que los GC pueden producir un descenso de la misma, en columna lumbar (CL), de hasta el 8,2% a las 20 semanas de tratamiento (con una recuperación del 5,2% tras su interrupción)⁸, aunque los consumidores de GC presentan fracturas con una masa ósea más elevada que la población general⁹ y antes de que se produzcan cambios significativos en la masa ósea, lo que sugiere que hay efectos sobre el hueso que no son captados por la DXA9.

Las medidas preventivas se clasifican en:

1. Medidas no farmacológicas.

Entre ellas: utilizar la dosis menor de GC y durante el

menor tiempo posible y si es posible por vía tópica (corticoides inhalados en el caso del asma, enemas en la enfermedad inflamatoria intestinal), valorar el riesgo de caer e intentar minimizarlo, dejar el tabaco y el alcohol, recomendar ejercicio aeróbico regular, aconsejar sobre la conveniencia de una ingesta adecuada de calcio (sin olvidar que el mejor aporte procede de los alimentos) y vitamina D (considerando que, para los enfermos que no tienen contraindicación, la mejor fuente es la exposición solar racional)⁷.

2. Medidas farmacológicas.

2.1. En caso de no alcanzar niveles suficientes de vitamina D por vías naturales (> 30 ng/mL), se deberá aportar en forma de vitamina D3 o sus análogos^{7,10}. Los análogos, aunque posiblemente más eficaces¹¹, en la práctica se acompañan de más efectos adversos y necesidad de monitorización de niveles de Ca y P, por lo que raramente se utilizan.

2.2. Los bisfوسفonatos fueron los primeros fármacos en demostrar eficacia en la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por GC. Etidronato, un fármaco en desuso, demostró una reducción del riesgo de fracturas vertebrales del 85%, frente a placebo, al año de tratamiento¹², aunque, en un estudio realizado por nosotros, en mujeres premenopáusicas, tuvo una alta tasa de abandonos por la dificultad de cumplimentación¹³. En el caso de alendronato, Saag et al. demostraron una reducción similar del riesgo de fracturas vertebrales a dos años (89%)¹⁴. Con risedronato la reducción del riesgo del mismo tipo de fracturas al año fue del 70% frente al uso de Ca + vitamina D solo¹⁵.

El último bisfوسفonato en demostrar su eficacia en el tratamiento de la osteoporosis inducida por GC es el ácido zoledrónico. Se trata de uno de tercera generación, aprobado por la FDA con esta indicación en dosis de 5mg i.v. al año. En el estudio HORIZON-GIOP se mostró superior a risedronato tanto en la prevención (enfermos con tratamiento con GC < 3 meses), como en el tratamiento (GC >3 meses), en términos de ganancia de masa ósea¹⁶.

2.3. Terapia hormonal. Los GC reducen la producción de esteroides sexuales. Este hecho va a incidir en la pérdida de masa ósea. Sería lógico hacer un tratamiento hormonal si los pacientes tienen datos de déficit (amenorrea en mujeres premenopáusicas o descenso de la libido en varones y confirmación por medición

hormonal) con estrógenos/progestágenos en mujeres y testosterona en varones, siempre que no haya contraindicación. Sin embargo, en la práctica clínica no es un tratamiento habitual, entre otras cosas porque no ha demostrado disminuir la incidencia de fracturas. En mujeres postmenopáusicas la terapia hormonal sustitutiva se ha asociado con un incremento del riesgo de cáncer de mama, ACV y enfermedad tromboembólica por lo que no se recomienda en el momento actual ¹⁷.

2.4. Teriparatida es otro fármaco aprobado para el tratamiento de la osteoporosis inducida por GC. A diferencia de los bisfosfonatos, que actúan preferentemente frenando la resorción ósea, actúa induciendo la diferenciación de los preosteoblastos y células de revestimiento en osteoblastos, y disminuyendo la apoptosis tanto de osteoblastos como de osteocitos ¹⁸, lo que hace que sea un fármaco más atractivo desde el punto de vista fisiopatológico. En un ensayo a 12 meses la ganancia de masa ósea fue muy superior en un grupo tratado con PTH(1-84) y estrógenos, que en el tratado con estrógenos solo ¹⁹. En otro estudio comparativo con alendronato, en mujeres y hombres tomando al menos 5 mg/d de prednisona, demostró un incremento superior de la masa ósea, tanto en CL como en CF (en esta última de menos intensidad). También redujo las fracturas vertebrales (1 vs 10), pero no las no vertebrales (estas fueron incluso superiores en el grupo con teriparatida: 12 vs 8). En general no es un fármaco de primera línea por su costo y su forma de administración (subcutánea diaria) y se reserva para enfermos con una masa ósea muy baja (T-score < -3,5 sin fractura o < -2,5 con alguna fractura), intolerancia o fracaso con otros fármacos. En todo caso se recomienda no usar durante más de 2 años por su posible riesgo carcinogénico y, una vez terminado el ciclo de tratamiento, se recomienda continuar con un bisfosfonato.

Así pues, aunque tenemos un importante arsenal terapéutico para el tratamiento de la osteoporosis inducida por GC, aún estamos lejos de disponer de un tratamiento específico de “alta efectividad”. Recientemente ha salido al mercado un nuevo fármaco con indicación en osteoporosis postmenopáusica: denosumab, un fármaco con un magnífico perfil de eficacia y seguridad. ¿Habría alguna oportunidad para denosumab en osteoporosis inducida por GC?

PATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GC

Los GC ejercen un efecto directo y otro indirecto sobre el hueso y afectan tanto la formación como la resorción. Entre los efectos indirectos los GC disminuyen la absorción intestinal de Ca y favorecen su excreción urinaria, lo que explicaría un cierto hiperparatiroidis-

mo que, en realidad, nunca se ha encontrado ⁷. Otro mecanismo indirecto, ya comentado anteriormente, sería un estado de hipogonadismo, por la inhibición de la secreción de gonadotropinas, lo que llevaría a un aumento de la resorción mediado por la secreción de ciertas citoquinas como IL-6, TNF- α y factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) ²⁰. En los últimos años se ha puesto de manifiesto el notable papel del sistema RANK-L (ligando del receptor activador del factor nuclear- $\kappa\beta$)-RANK-OPG (osteoprotegerina) en el acoplamiento formación-resorción ósea y el desarrollo de OP ^{21, 22}. Bajo el estímulo de diferentes citoquinas y hormonas (TNF- α , PTH, 1,25-OH₂D,...) los osteoblastos segregan RANK-L, que se unirá y estimulará a su receptor (RANK), que está presente en la superficie de los precursores de los osteoclastos induciendo la osteoclastogénesis ²³. OPG es secretado también por los osteoblastos y actúa como señuelo que se fija a RANK-L impidiendo que se fije a RANK, inhibiendo de esta manera su actuación. Dado este papel fundamental del sistema RANKL/OPG en la resorción ósea, se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal dirigido contra RANKL (denosumab) que ha demostrado inhibir la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas ²⁴ y reducir el riesgo de fracturas. En el estudio DECIDE, a 12 meses, demostró una mayor ganancia de masa ósea en todas las localizaciones medidas (cadera total, columna lumbar, trocánter, cuello femoral y tercio distal de radio), frente a alendronato ²⁵. En el estudio FREEDOM, de tres años de duración, se observó una reducción del riesgo relativo de una nueva fractura vertebral del 68%, del 20% de las no vertebrales y del 40% de las de cadera ²⁶.

Los GC también actúan sobre el sistema RANKL/RANK/OPG. Entre otras acciones aumentan la expresión de RANK-L y M-CSF, y disminuyen la expresión de OPG en osteoblastos y células de estroma ^{27, 28}, de tal forma que la ratio RANK-L/OPG aumenta. Así pues, cabría preguntarse sobre su posible utilidad en la OP inducida por GC. Hofbauer LC et al. llevaron a cabo un estudio en un modelo murino demostrando que denosumab es eficaz de prevenir la pérdida de masa ósea inducida por GC y prevenir su efecto sobre la resistencia vertebral ²⁹. En un análisis de subgrupo, en un ensayo clínico realizado en pacientes con AR tratados con metotrexate y denosumab, los que recibieron prednisona (≤ 15 mg/d) experimentaron un aumento de masa ósea similar a los que recibieron solo metotrexate y denosumab ³⁰, sugiriendo que su administración sería capaz de contrarrestar los efectos de la prednisona sobre la masa ósea. En este momento se encuentra en marcha un ensayo clínico en el que se analiza el beneficio de denosumab añadido a bisfosfonato frente a bisfosfonato solo (<http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT01465568>). Sí los resultados fueran positivos, el arsenal terapéutico de la OP inducida por GC se vería incrementado con un arma potente.

CONCLUSIONES

Es indudable que denosumab puede tener un papel en el tratamiento de la OP asociada al uso de GC, especialmente en aquellos pacientes con cifras estables de calcio, y que no son candidatos a recibir bisfosfonatos o teriparatida por efectos secundarios o insuficiencia renal³¹, aunque, insistimos, es imprescindible disponer de nuevos datos de los pertinentes ensayos clínicos.

REFERENCIAS

- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18(10):1319-28.
- van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13(10):777-87.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15(6):993-1000.
- RS. W. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Rosen C, ed *The ASBMR primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* 7th ed. Washington, DC: ASBMR; 2008:267-72.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19(6):893-9.
- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16(6):581-9.
- Maricic M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*;37(3):415-31, vi.
- Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119(10):963-8.
- Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3224-9.
- de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, Lems WF, Bijlsma JW. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int* 2004;15(8):589-602.
- Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004;15(4):301-10.
- Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337(6):382-7.
- Ortego-Centeno N, Munoz-Torres M, Callejas-Rubio JL, Riera-Montes M. Etidronate and glucocorticoid induced osteoporosis. *J Rheumatol* 2005;32(1):199-200.
- Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44(1):202-11.
- Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67(4):277-85.
- Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9671):1253-63.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002;288(3):321-33.
- Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357(9):905-16.
- Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnau CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102(8):1627-33.
- Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006;116(5):1186-94.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93(2):165-76.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89(2):309-19.
- Dovio A, Perazzolo L, Saba L, et al. High-dose glucocorticoids increase serum levels of soluble IL-6 receptor alpha and its ratio to soluble gp130: an additional mechanism for early increased bone resorption. *Eur J Endocrinol* 2006;154(5):745-51.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354(8):821-31.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24(1):153-61.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756-65.
- Sivagurunathan S, Muir MM, Brennan TC, Seale JP, Mason RS. Influence of glucocorticoids on human osteoclast generation and activity. *J Bone Miner Res* 2005;20(3):390-8.
- Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999;140(10):4382-9.
- Hofbauer LC, Zeitz U, Schoppert M, et al. Prevention of glucocorticoid-induced bone loss in mice by inhibition of RANKL. *Arthritis Rheum* 2009;60(5):1427-37.
- Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):872-5.
- Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med*;365(1):62-70.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Carlos Haya.
Málaga.

SEGURIDAD Y EFICACIA DEL SIFALIMUMAB EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Merrill JT, Wallace DJ, Petri M, et al. Ann Rheum Dis 2011;70:1905.

Sifalimumab es uno de los fármacos biológicos cuyo diseño se ha basado en el conocimiento de la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico (LES) referida en el apartado anterior (Cuadernos de autoinmunidad año 3;1:3). Se trata de un anticuerpo monoclonal, completamente humanizado, con actividad anti-IFN α , integrante del conjunto de citoquinas denominado IFN tipo I, que se han demostrado responsables de enfermedad autoinmune y de LES en particular, por lo que se trata de una muy razonable diana terapéutica sobre la que actuar. En esta reciente publicación se presentan los resultados de un ensayo clínico controlado (ECC) en fase I, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con una fase posterior de extensión abierta, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad de diferentes dosis de Sifalimumab (escalamiento de dosis), así como aspectos farmacodinámicos, farmacocinéticos, inmunogenéticos y de actividad clínica, en pacientes adultos con LES moderadamente activo. No hubo diferencias en la frecuencia de efectos adversos totales o graves entre los dos grupos de intervención, 33 pacientes que recibieron diferentes dosis del fármaco y 17 que recibieron el placebo, durante un periodo de 84 días. Los EAs de

grado 3 y 4 y los EAs “graves”, no se relacionaron con el fármaco del estudio, ni se observaron aumento ni reactivación de infecciones víricas (el IFN tipo I, α y β , es un mecanismo de defensa frente a las infecciones víricas). Los pacientes tratados con Sifalimumab presentaron disminución de la producción de ARNm inducido por el IFN tipo I (sello o marca del IFN tipo I) en sangre periférica y cambios correspondientes, en la piel afectada por la enfermedad, en las proteínas relacionadas. En la valoración secundaria de la actividad del LES, se observó una tendencia a la mejoría en los pacientes tratados frente a los que recibieron placebo, habiendo una proporción menor de los primeros que requirieron iniciar o aumentar los inmunosupresores para su manejo (12% frente a 41%; $p=0.03$), presentando menos brotes SLEDAI (3% frente a 29%; $p=0.014$).

Comentarios

Este ECC (nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A), en fase I, incluyó un pequeño número de pacientes, como suele hacerse en las fases preliminares de la investigación clínica. No obstante, además de aportar información sobre la seguridad del fármaco, con ausencia de EAs graves, y las medidas farmacológicas e inmunogenéticas, que muestran un papel protagonista del IFN α en el “sello” del IFNI, avanza buenas perspectivas con respecto a su eficacia para el control de la enfermedad en este grupo de pacientes con actividad leve-moderada. Se justifica, por tan-

to, el desarrollo de fases más avanzadas de investigación clínica que se esta produciendo en la actualidad.

LA MEDICINA TRADICIONAL CHINA NO DISMINUYE LOS REQUERIMIENTOS DE GLUCOCORTICOIDES, NI PREVIENE LOS BROTES DE ACTIVIDAD EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

Liao Y-N, Liu Ch-S, Tsai T-R, et al. Kaohsiung J Med Sci 2011;27:251.

En este ensayo clínico controlado (ECC), los autores evaluaron el efecto de añadir la combinación Dan-Chi-Liu Wei (CDCLW), compuesta de dos fórmulas clásicas de medicina tradicional china (MTC), al tratamiento convencional de prednisolona (PD), antipalúdicos (APS) y/o inmunomoduladores (IMD) –estos últimos no se especifican, con el objetivo de reducir la dosis de PD y prevenir los brotes de actividad en pacientes con LES, que cumplían criterios de clasificación ACR de 1997, y tenían una puntuación SLEDAI entre 2 y 12 y un tratamiento equivalente de PD menor de 20 mg/día. En el diseño se establecieron dos grupos mediante aleatorización simple y se mantuvo oculta de asignación de la intervención. Al inicio del estudio las características de ambos grupos eran similares. El grupo experimental recibió la dosis de CDCLW por vía oral y el grupo control un placebo, compuesto de un 10% de CDCLW y un 90% de almidón, con un diseño doble ciego. Así

mismo, se describen las retiradas del estudio, pérdidas de seguimiento y método para valorar la cumplimentación del tratamiento. En el análisis por tratamiento de los resultados de los 23 pacientes incluidos en cada grupo, transcurridos 6 meses de seguimiento, solo se observó un aumento de los niveles de C4 en ambos grupos y los autores destacan cierta tendencia a una menor puntuación SLEDAI en el grupo de tratamiento ($p=0.08$), pero en la tabla correspondiente se puede ver que esta diferencia, de 0.83 puntos, no era clínicamente relevante. Tampoco hubo un descenso significativo de la dosis de PD en ninguno de los dos grupos. No se detectaron problemas hepáticos, ni renales en el grupo de tratamiento, ni otros efectos adversos de interés.

Comentarios

En la valoración de la validez de este ECC se obtiene una puntuación de Jadad de 5 puntos (máximo posible), pero, si existieran diferencias entre ambos grupos de intervención, con este pequeño tamaño muestral sería difícil detectarlas, dada su escasa potencia, por lo que no podríamos establecer la eficacia o seguridad de la MTC. Por otra parte, el grupo control recibió un placebo que contenía un 10% del fármaco experimental, y no podemos aventurar el significado de este dato. No se nos aclara quienes estaban siendo tratados con APS o qué IMD estaban recibiendo los pacientes de ambos grupos, con lo que es posible algún efecto de confusión no resuelto por el procedimiento de aleatorización inicial, dado el indicado pequeño tamaño muestral del estudio. El análisis de los resultados no se hace por intención de tratar, ni se plantea un análisis de sensibilidad comparando con los resultados obtenidos en el análisis por tratamiento que se describe. En referencia a las variables resultado utilizadas, especialmente, disminución de la dosis de PD y la puntuación SLEDAI, no se aplican "puntos de corte" con validez clínica para estas variables cuantitativas, con lo que la relevancia de los cambios que pudieran producirse solo servirían para plantear hipótesis

a confirmar en estudios posteriores. Esto es fundamental, como se ha demostrado en los recientes estudios con fármacos biológicos recientes (Belimumab), que han demostrado eficacia tras un análisis de resultados validados (SLE Responder Index). Por último, como los mismos autores indican, el tiempo de seguimiento puede haber sido escaso para valorar la importancia de este tratamiento. Aunque el conocimiento requiere varias evidencias en la misma dirección para ser consistente, en este caso podemos decir que estos compuestos

de MTC no se han mostrado eficaces, al menos en las condiciones en las que se ha planteado en este estudio. Como sucede con los antipalúdicos, solo ser inócuos no es suficiente; como tampoco basarse en investigación observacional. Como los autores indican en la introducción: "tomado en conjunto, el DCLWC se acepta como eficaz para retirar los glucocorticoides y disminuir la frecuencia de brotes en pacientes con LES. Por eso, hemos decidido evaluar el efecto del DCLWC en el LES utilizando un diseño de ECC, aleatorizado y enmascarado".

ARTRITIS REUMATOIDE



Rosa García Portales

Servicio de Reumatología.
Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.

ANTAGONISTAS TNF- α Y RIESGO DE CÁNCER EN ARTRITIS REUMATOIDE: ¿ESTÁ GARANTIZADA LA VIGILANCIA CONTÍNUA?

Park HJ, Ranganathan P. Discov Med. 2012 Mar;13 (70):229-34.

Desde su descubrimiento en 1975, se sabe que TNF α , además de promover la liberación de otras citocinas proinflamatorias en la sinovial y desempeñar un papel en la destrucción de cartílago y hueso, tiene una función de necrosis y muerte de células tumorales, lo que, teóricamente, podría aumentar el riesgo de cáncer con los fármacos que lo bloquean. Algunos casos de linfoma en pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF han sido descritos, esto hizo a la FDA en 2003 alertar sobre este potencial riesgo y la vigilancia continua sobre tal asociación. El resumen de esta

publicación es una revisión de los resultados heterogéneos de múltiples estudios observacionales, metaanálisis, estudios retrospectivos y plantea cuatro cuestiones importantes para clarificar las cifras. Estas son:

1.- ¿El anti-TNF aumenta el riesgo global de cáncer en adultos con AR? Hasta el momento actual sólo un estudio ha demostrado un aumento de riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con AR que reciben anti-TNF. Es el metaanálisis publicado por Bongartz y cols (2006), en 5.014 pacientes de 9 ensayos clínicos de 3-12 meses de duración y una OR de 3.3 para pacientes aleatorizados para adalimumab o infliximab en comparación con metotrexato. Se detallan los tipos de tumores, con predominio de linfomas, cáncer de piel no-melanoma, cáncer de pulmón, gástrico, etc... Al contrario de lo observado en otros estudios, en

este metaanálisis llama la atención la baja incidencia de tumores en el brazo de metotrexato, que se estima en 8-10 casos/1000 ptes-año. Sin embargo, el estudio de Bongartz no demuestra una mayor incidencia de tumores en el grupo de anti-TNF cuando se compara con cohortes históricas de controles AR. Varios metaanálisis recientes no muestran aumento de incidencia de tumores, excluyendo cáncer de piel no melanoma, en pacientes tratados con anti-TNF (se invita al lector a leer las referencias de esta publicación).

2.- ¿Es importante el tipo de anti-TNF utilizado? En este aspecto, etanercept (ETN) se liga a anti-TNF α y Infotóxina (TNF- β), ésta última también tiene un efecto anti-tumoral independiente al TNF α , y es diferente al bloqueo por anticuerpos monoclonales que sólo se unen a TNF α . Esta característica farmacocinética de ETN le confiere un teórico riesgo en cuanto a sinergismo o antagonismo del TNF α y linfotóxina. En el metaanálisis citado previamente y otros publicados, no se demostró un mayor riesgo en pacientes tratados con ETN, confiriéndole a este tipo de anti TNF un efecto diferencial respecto a este riesgo. En otros estudios se concluye que el tipo de fármaco no influye en el riesgo global.

3.- ¿Es importante la duración del tratamiento? Sólo hay un estudio que valora directamente el impacto de la duración de la terapia en el riesgo de cáncer. Es del Registro ARTIS de Suecia, Askling y cols. (2009), formado por una cohorte de 6.366 pacientes con AR que inician anti-TNF entre 1999-2006 que se compara con una cohorte nacional de 61.160 pacientes naive para biológicos, y no encuentran un aumento del riesgo global de cáncer respecto a una mayor duración del tratamiento.

4.- ¿Hay un aumento específico para algunos tumores, incluso si no existe un aumento de cáncer global? Antes de establecer el riesgo de anti-TNF de forma aislada hay que tener en cuenta que la AR activa y grave por si misma tiene un riesgo aumentado para linfoma. El estudio más importante en este sentido es el realizado en Suecia con 76.527 pa-

cientes entre 1964 y 1999, seguidos más de 20 años. Detectaron el doble de riesgo de lo esperado (OR 2.0, IC 95% 1.83-2.17). Otros estudios han observado este aumento en AR activas, y en concreto con anti-TNF, Wolfe y Michaud (2007) en el estudio observacional comparan poblaciones de AR con/sin anti TNF y no encuentran aumento de riesgo para linfomas. Respecto a otros tumores, sólo destacar el cáncer de piel no melanoma y el estudio de Mariette (2011) que compara datos de diferentes Registros y se describe un aumento en pacientes tratados con anti-TNF (RR 1.45, IC 95% 1.15-1.76).

Comentarios

Según los datos actuales de que disponemos, el uso de anti-TNF en pacientes adultos con AR no está asociado a un incremento global de neoplasias. No están claros los consensos sobre el riesgo de linfoma. Es importante estar alerta y monitorizar regularmente a estos pacientes para vigilar lesiones premalignas y malignas en la piel.

CAMBIO EN EL PATRÓN DE DISCONTINUACIÓN DE ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN ARTIRITIS REUMATOIDE EN 10 AÑOS: DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL BIOBADASER 2.0.

Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Lozano C, Campos-Fernández C et al. BIOBADASER 2.0 Study Group.

La combinación de metotrexato y algún fármaco biológico es el régimen terapéutico más efectivo para pacientes con AR que han tenido fracaso a FAMES convencionales. Alrededor de un tercio de pacientes interrumpen el tratamiento en el primer año y entre las causas más importantes destacan los efectos adversos y la ausencia de eficacia. Varios factores pueden tener impacto en la supervivencia del fármaco, se incluyen la oportunidad de tratar

precozmente, actividad de la enfermedad, preferencias y expectativas de pacientes y médicos y la disponibilidad de nuevas moléculas. En los últimos años, ha surgido un nuevo escenario en el tratamiento de la AR, con un número significativo de agentes biológicos que ha aumentado las expectativas de pacientes y médicos. En este trabajo se investigan la tasa de interrupción del anti-TNF y las posibles causas durante los últimos 10 años. Los datos provienen del Registro nacional prospectivo BIOBADSER 2.0 que se inició en febrero 2000 y participaban 14 hospitales públicos. Los pacientes están en seguimiento y son evaluados en el tiempo cuando ocurre un efecto adverso o un cambio en la terapia biológica (discontinuación, pérdida de seguimiento o comienzo con otro biológico). Los pacientes se estratificaron en tres grupos según entrada en el Registro con el primer anti-TNF (2000-3; 2004-6; 2007-9). La incidencia acumulada de discontinuación por ineficacia o toxicidad fue estimada mediante un modelo de regresión de riesgo competitivo, y la asociación se midió por ratios subhazard (SHR). Se incluyeron 2.907 pacientes, y el riesgo por ineficacia fue mayor para el grupo que empezaron tratamiento en 2004-6 (SHR 2,57;95%IC 1.55-4.25) y en 2007-9 (SHR 3,4; 95% IC 2.08-5.55), no hubo diferencias en cuanto al grupo que inició tratamiento en el primer intervalo. La suspensión del primer anti TNF en el primer año fue del 17%, 19% y 21 % en 2000-3, 2004-6, 2007-9, respectivamente, sin diferencias significativas. La actividad media (DAS 28) en el momento de la discontinuación por ineficacia fue de 5.7, 5.6 y 5.2 en cada intervalo de tiempo. Las curvas de incidencia acumulada mostraron una mayor probabilidad de suspender tratamiento debido a ineficacia en los primeros años, mientras que por efectos adversos permanece estable en los intervalos de tiempo estudiados.

Comentarios

En este estudio se describe el cambio en el patrón de interrupción de anti-TNF en el contexto clínico de nuestro

Registro Nacional de Terapias Biológicas, así como las principales razones en la última década. Varios comentarios que quisiera destacar son la falta de eficacia mayor en los primeros años de inicio de tratamiento, por encima de los efectos adversos como causa de suspensión. Llama la atención las diferentes tasas de discontinuación de anti-TNF según los Registros (20-40%) que puede ser el reflejo de los consensos alcanzados, duración de tratamiento, guías de prácticas clínicas, etc... La tendencia a una terapia intensiva, menos medidas restrictivas para el inicio de un fármaco biológico (inicio más precoz en la estrategia terapéutica y actividad más baja de la enfermedad) y una mayor expectativa respecto a la respuesta clínica, podrán tener un impacto importante en la mejor indicación y supervivencia de este tipo de terapias.

RIESGO DE INFECCIÓN EN LA ZONA DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON ANTI-TNF α .

Matos da Cunha B, Henrique da Mota L and dos Santos-neto LL, Int J Rheumatol. 2012;2012:369565.

Aproximadamente un 25 % de pacientes con AR de larga evolución necesitan algún tipo de cirugía ortopédica por secuelas que provocan dolor y pérdida de funcionalidad articular. No hay acuerdo en la literatura sobre el uso de fármacos inmunosupresores en el período perioperatorio de la cirugía ortopédica. Un único ensayo clínico sobre este tema no mostró aumento de infecciones con el uso de metotrexate y no existe ningún estudio para valorar este riesgo en pacientes tratados con anti-TNF α . Sin embargo, las guías de gran prestigio científico actuales (americana -ACR-; europea -EULAR-; británica -BSR- y japonesa -JCR-) recomiendan la suspensión del tratamiento biológico en período perioperatorio y esto en algunos pacientes está asociado a un empeoramiento de la actividad

de la enfermedad que podría afectar negativamente a la rehabilitación postoperatoria.

En estudios observaciones de pacientes con artroplastias de cadera y rodilla, se han detectado varios factores de riesgo independientes para la infección en el lugar de la cirugía. Estos son: la AR por sí misma, sexo masculino, edad > 75 años, artrosis secundaria, tipo de prótesis (no cementada), comorbilidad, duración del drenaje, tiempo de la cirugía y hematoma. En este trabajo que se comenta se lleva a cabo una revisión sistemática de estudios observacionales (cohortes retrospectivas y prospectivas) y una estrategia de búsqueda de infecciones en la zona quirúrgica -mínimo 1 año para infección protésica- en pacientes AR tratados con anti-TNF y se compara con aquellos no tratados o con FAMES convencionales... La descripción de los estudios mostró 1.767 procedimientos con características diferentes que dificultaban la claridad de los datos expresados (nota de los autores). Se encontraron 283 abstracts en MEDLINE, de los cuales 6 fueron seleccionados según criterios de inclusión en la búsqueda, 3 estu-

dios fueron incluidos para revisión y sólo uno de ellos fue considerado de alta calidad, aunque con bajo poder estadístico (AA Broeder et al, Journal of Rheumatology vol 34, nº 4, pp 689-695, 2007). En este trabajo no se encontraron diferencias entre grupos, y la mayoría de pacientes estaban en tratamiento con adalimumab (sesgo de asignación) y con suspensión de dosis 2-4 semanas previas a la cirugía, medida que puede disminuir el riesgo de infección de estos fármacos.

Comentarios

Dada la ausencia, en el momento actual, de ensayos clínicos aleatorizados sobre la seguridad de fármacos anti-TNF en período perioperatorio de cirugía ortopédica, el mayor cuerpo de evidencia del que disponemos son los estudios observacionales y la opinión del experto. Se necesitan estudios bien diseñados, con muestras homogéneas de pacientes, para estimar este riesgo con precisión y poder elaborar protocolos clínico-quirúrgicos de calidad. Y no olvidar que la actividad de la enfermedad sigue siendo un factor determinante en la comorbilidad de la AR.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



María Teresa Camps García

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

DURACIÓN E INTENSIDAD DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF)

Les I, Ruiz Irastorza G, Khamashta MA
Semin Thromb Hemost 2012;

Sabemos que las drogas antitrombóticas constituyen hoy por hoy el mejor tratamiento para pacientes con SAF, pero lo difícil es elegir el agente específico, la intensidad adecuada y la duración del tratamiento. Esta revisión intenta dar respuesta a todos estos

puntos, mediante recomendaciones basada en la evidencia científica y presentes en las guías actuales. Antes del tratamiento es importante identificar que factores son de alto riesgo para nuevas trombosis, pues dependiendo de ello, la decisión a tomar sobre la anticoagulación podrá ser diferente. Consideran de alto riesgo: a) el perfil de los anticuerpos antifosfolípidos (aPL): la presencia de Anticoagulante Lúpico (AL) o la positividad conjunta de los tres tipos de aPL (AL, aCL y anti B2GPI), títulos >40U y la persistencia en el tiempo, confiere mayor riesgo. b) la presencia de factores tromboticos predisponentes: embarazo, inmovilización prolongada, cirugía, trombofilias congénitas, HTA etc. c) la asociación con otras enfermedades autoinmunes, fundamentalmente LES y d) pacientes con trombosis recurrentes a pesar de estar bien anticoagulados.

Debido a la falta de estudios de calidad y la diversidad en las manifestaciones clínicas del SAF, hay diferentes aproximaciones terapéuticas. Estas no se han obtenido como resultado de ensayos clínicos aleatorizados, sino que han sido tomadas por consenso de un grupo de expertos en SAF, con todas las limitaciones que ello puede conllevar, pero es lo que tenemos. Las recomendaciones recogidas en ese documento consenso son las siguientes para los diferentes escenarios clínicos posibles: pacientes con SAF definido y un primer evento TV deben recibir anticoagulación oral con INR 2-3. La TV es la manifestación clínica mas frecuente en el SAF, pero las recurrencias tromboticas son mas frecuentes en el TA. Por ello, los pacientes con SAF y TA, son considerados de alto riesgo, siendo las recomendaciones de la mayoría de los expertos para este grupo de pacientes, anticoagulación con INR >3 o con INR entre 2-3 asociada a 100 mg de aspirina (AAS). Los pacientes con un primer evento arterial no cardioembólico, que no se asocian a LES y con perfil aPL de bajo riesgo, pueden ser tratados con solo tratamiento antiagregante. Por ultimo pacientes con trombosis, fundamentalmente venosa y aPL

positivos a títulos bajos y con un factor predisponente presente, deben tratarse de la misma manera que la población general. No hay estudios específicos que indiquen que hacer ante pacientes con SAF refractario, pero las recomendaciones a seguir son las siguientes: en pacientes con TV recurrentes a pesar de mantener INR entre 2-3, se recomienda aumentar el INR entre 3-4 si no hay riesgos de sangrado. En casos de recurrencias tromboticas A o V, a pesar de mantener INR entre 3-4, se consideran varias opciones alternativas, asociar hidroxycloquina a la anticoagulación, o asociar estatinas especialmente en presencia de FRV o sustituir la anticoagulación oral por HBPM a dosis terapéuticas o por último la utilización de los nuevos anticoagulantes orales, pero aún no han sido investigados en el SAF.

En el tratamiento de las manifestaciones obstétricas y SAF, los autores no añaden nada nuevo. Hacen hincapié en que la AAS y la heparina a dosis profiláctica o terapéutica, según haya trombosis o no, son las principales armas. Comentan la eficacia de la AAS y que su utilización antes de la concepción mejoran los resultados.

Los pacientes con SAF constituyen un alto riesgo para las recurrencias, por ello, mientras que en la población general, las guías recomiendan suspender la anticoagulación a los 3-6 meses, en los pacientes con SAF hay varias recomendaciones según la situación clínica; solo en los pacientes con SAF, TV, títulos bajos de aPL y un FR precipitante de riesgo, son candidatos a anticoagulación durante 3-6 meses y luego suspender; pero antes de suspender la anticoagulación debemos asegurarnos mediante eco doppler (ED), que no hay trombosis residual y que el Dímero D (DD) sea (-). En la población general, la presencia de TV residual en el ED, aumenta el riesgo de retrombosis en un 50%, mientras que un DD (-) después de un mes de retirar la anticoagulación, reduce el riesgo de recurrencia de TV en el doble. La utilidad del ED y DD después de la trombosis, no ha sido estudia-

da en el SAF. Salvo en este grupo de pacientes descritos, en el resto de pacientes la anticoagulación hoy por hoy es indefinida.

Comentarios

Me ha parecido interesante el artículo y muy clara la exposición, aunque no dejan de ser recomendaciones de expertos y cada uno podrá tomar decisiones diferentes según sus criterios. Destacaría la importancia que tiene la identificación de F de alto R para nuevas recurrencias, las recomendaciones descritas en los pacientes con SAF refractario, y por ultimo la recomendación de la realización de ED y DD, en aquellos pacientes de bajo riesgo, en los que nos planteemos la retirada de la anticoagulación.

TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS (IgG IV) EN PACIENTES CON SAF REFRACTARIO A TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Sciascia S, Giachino O, Roccatello D, Clinical and Experimental Rheumatology 2012

Después del artículo anterior me parece de interés comentar este otro, aunque solo incluyan a 5 pacientes, pues los autores comentan una nueva alternativa, no comentada por Irastorza et al, en el artículo anterior, para los pacientes con Síndrome Antifosfolípido (SAF) refractarios, que presentan recurrencias tromboticas a pesar del tratamiento anticoagulante. El efecto beneficioso de las Inmunoglobulinas Intravenosas (IgIV) en el SAF fue demostrado primero en animales, y su uso en pacientes con SAF se ha limitado principalmente al tratamiento de las complicaciones obstétricas y al SAF catastrófico. Este estudio abierto, prospectivo, tiene como objetivo investigar a largo plazo los efectos de altas dosis de IgIV en una pequeña cohorte de pacientes con SAF y trombosis recurrentes a pesar de tratamiento con anticoagulación. Estudian a 5 pacientes (4 mujeres y un

hombre) con una edad media de 45,1 años (rango 31-76 años) y con eventos trombóticos recurrentes (4 trombosis venosas recurrentes, 2 ACV, 2 TEP y un filtro de cava trombosado), a pesar de tratamiento anticoagulante de forma correcta. Todos mantenían en el momento de la trombosis INR entre 2,4-2,8, salvo 1 paciente que estaba por debajo de 2 (por falta de adherencia al tratamiento). Todos los pacientes tenían ANA positivos a título bajo pero sin otros signos clínicos ni

analíticos de LES. Cuatro pacientes presentaban factores de riesgo trombóticos adicionales: edad mayor de 70 años, HTA, tabaco, y presencia de factor V Leiden (heterocigótico). Las Ig IV se combinaron con hidroxicloroquina y en pacientes con trombosis arterial se asocio también AAS. Las Ig se administraron a dosis de 400 mg/Kp/día durante tres días cada mes durante tres meses, seguida por una sola dosis mensual durante 9 meses más. Ningún fenómeno trombótico

ocurrió en los 5 pacientes tratados, durante una media de seguimiento de 89 meses (rango 61-114 meses) después del tratamiento con Ig IV. Los autores concluyen que las Ig IV asociadas a hidroxicloroquina, pueden ser efectivas en prevenir las trombosis recurrentes en pacientes con SAF refractarios a tratamiento convencional, aunque son conscientes que son necesarios estudios más amplios y que puede estar limitado su uso por el alto coste de las inmunoglobulinas.

ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Raquel Ríos Fernández Hospital San Cecilio. Granada

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CORONARIA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN UN ESTUDIO NACIONAL DE COHORTES TRANSVERSAL DE ESCLERODERMIA

Ngian GS, Sahhar J, Proudman SM, et al
Ann Rheum Dis 2012 Apr 24. [Epub ahead of print]

Se presenta en este artículo un estudio transversal sobre la prevalencia de cardiopatía isquémica y factores de riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con esclerodermia de Australia. Los pacientes incluidos eran mayores de 18 años. Fueron diagnosticados de ES siguiendo los criterios de LeRoy Y Medsger. Se definió hipertensión pulmonar si existía un cateterismo cardiaco derecho con una presión media de arteria pulmonar >25 mmHg en reposo o > de 30 mm Hg en ejercicio, junto con una presión capilar pulmonar < 18 mm Hg. Se definió enfermedad pulmonar intersticial si había una TACAR patológico o una biopsia compatible. Y crisis renal esclerodérmica si existía hiper-

tensión de reciente aparición, anemia microangiopática o incremento de creatinina. Se consideraban que tenían criterios de cardiopatía isquémica si tenían antecedentes de una intervención realizada mediante cateterismo cardiaco, bypass coronario, angina o infarto de miocardio. Se compararon los pacientes con una cohorte procedente del National Health Survey de Australian Diabetes y del Obesity and Lifestyle Study. Estos controles se consideraban que tenían cardiopatía isquémica si alguna vez algún médico, o enfermera lo había diagnosticado de angina o infarto de miocardio.

La media de edad de los pacientes con ES era de 59+12 años, con 13+10 años de duración de la enfermedad, predominando las mujeres (86%). El 68% eran formas limitadas y el 30% difusas. Un 16 % estaban diagnosticados de hipertensión pulmonar y un 25% de enfermedad pulmonar intersticial. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular: la hipercolesterolemia (OR 0.2; 95% IC 0.2-0.3), diabetes mellitus (OR 0.5; 95% IC 0.3-0.7) y obesidad (OR 0.6;

95% IC 0.5-0.8) eran menos prevalentes en los pacientes con esclerodermia, mientras que el tabaquismo era más prevalente (OR 1.5; 95% de IC 1.2-1.9). En cuanto a la presencia de cardiopatía isquémica, los pacientes con ES, comparados con los de AusDiab, tenían una OR de 1.9 (95% IC 1.4-2.4), ajustado por la edad y el sexo. Cuando se ajustaba por la hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo e IMC subía a 3.2 (95%, IC 2.3-4.5). Comparados con los controles de NHS era de 2 (95% IC 1.5-2.5), ajustado también por la edad y sexo. En el estudio multivariante los factores que se asociaban significativamente con la cardiopatía isquémica en los pacientes con ES eran: ser varón, tener una edad avanzada, hipercolesterolemia o hipertensión pulmonar.

Comentarios

Existe un incremento de la prevalencia de cardiopatía isquémica en pacientes con ES. Este incremento no se puede explicar sólo con los factores de riesgo tradicionales, muchos de los cuales son menos prevalentes

en estos pacientes. Harían falta más estudios para investigar si pueden contribuir factores de riesgo específicos de los pacientes con esclerodermia tales con la enfermedad microvascular, inflamación sistémica o el remodelado de los tejidos.

MAS EVIDENCIAS A FAVOR DE LA PARTICIPACIÓN DE LA ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR DE LOS PACIENTES CON ESCLERODERMIA

S. Günther, X. Jaïs, S. Maitre et al
Arthritis & Rheumatism 2012 'Accepted Article',
doi: 10.1002/art.34501.

La enfermedad venooclusiva pulmonar (EPVO) es una forma poco frecuente de hipertensión pulmonar, de mal pronóstico, cuyo diagnóstico se sospecha ante la presencia de determinados hallazgos radiológicos en la TACAR y que se confirma mediante estudio histológico. En los últimos años se ha llamado la atención sobre el hecho de que en

la HP de los pacientes con ES habría un componente de EPVO lo que explicaría parte de su peor pronóstico. En el artículo comentado se analiza la prevalencia de hallazgos de EVOP en pacientes con ES e HP precapilar (n=26) y se compara con los hallazgos en 28 pacientes con ES. La triada propia de EVOP fue más frecuente en los pacientes con HP: adenopatías mediastínicas en el 57.7% vs.3.6%, opacidades centrolobares tipo vidrio deslustrado (46.2% vs. 10.7%) y líneas septales (73.1% vs. 7.1%), El 61,5% de los pacientes con HP tuvieron al menos 2 de estos signos. La presencia de afectación venosa pulmonar fue confirmada histológicamente en 2 pacientes con ≥ 2 signos radiológicos de EVOP. La presencia de signos radiológicos de EPVO se asoció a la aparición de edema pulmonar después del inicio del tratamiento específico de HP (8/16 en pacientes con ≥ 2 signos) y progresión más rápida de la HP a la muerte. Los autores concluyen que los hallazgos radiológicos de EPVO son muy frecuentes en los pacientes con ES

e HP precapilar. Su presencia se acompaña de alteraciones histológicas propias de alteración venosa y confiere mayor gravedad.

Comentarios

La HP asociada a ES tiene un curso peor que la HP primaria. A pesar de que, en general, se detecta en fases más precoces y se trata con tratamientos específicos de igual manera. Se dan varias explicaciones y una de ellas es que, posiblemente, no sean dos entidades tan idénticas y que en la HP asociada a ES haya una afectación venosa propia de EPVO con frecuencia. Este trabajo parece abundar en ese aspecto. Una limitación es el bajo número de pacientes incluido. Será interesante ver si estos resultados se confirman por otros autores y en cohortes más amplias. Por otra parte la detección de signos de EVOP, en pacientes que pueden tener una cierta afectación intersticial, se nos antoja que puede requerir de radiólogos muy entrenados y que posiblemente su aplicación a la práctica cotidiana pueda estar limitada.

VASCULÍTIS



José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades Autoinmunes
Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada

PET EN LA ARTERITIS DE TAKAYASU: PROBABLEMENTE SÍ

Lee KW, Cho A, Choi YJ, et al. Arthritis Rheum 2012; 64(3) 866-75.
Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, et al. JAM Coll Cardiol Img 2012;5:422-9).

La valoración de la actividad clínica de los pacientes con arteritis de Takayasu es compleja. En los últimos meses se han publicado diversos artículos de la utilidad del PET con este objetivo, de los que he seleccionado estos dos.

El primero es un estudio retrospectivo de 38 pacientes con 53 PET. El segundo incluye 39 pacientes con AT y 40 controles. En ambos se valora la actividad por los criterios NIH, se determinan PCR y VSG y se realiza una valoración semicuantitativa visual y cuantitativa usando "max SUV" (maximun standardized uptake value) mediante PET. En ambos se concluye que el PET se asocia con la actividad clínica y con los marcadores de inflamación y que los cambios en el grado de captación reflejan cambios

en la actividad clínica. Para esto, no necesitamos un PET.

Comentarios

En mi opinión el problema estriba en la práctica clínica diaria considerar a un paciente como clínicamente inactivo y que realmente no lo esté. El gold-estándar que es la anatomía patológica, obviamente no la vamos a tener en la mayoría de los enfermos. ¿En este aspecto, qué nos puede aportar el PET? En el primer artículo, de 14 pacientes que se consideraron clínicamente inactivos, 5 (casi

el 40%) presentaron captación en el PET. En el segundo, este aspecto no queda especificado. ¿Son estos pacientes falsos positivos del PET o son realmente AT activas que no hemos conseguido identificar? El max SUV puede tener gran valor a la hora de distinguir actividad; en este sentido, en el segundo estudio un maxSUV de 2,1 en la curva ROC fue el que tuvo mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para distinguirla.

La realización de estudios de seguimiento con modificaciones del tratamiento en base al PET creo que son fundamentales a la hora de reconocer su auténtico valor. Creo que en la práctica clínica diaria si el paciente nos parece activo hay que insistir en el tratamiento. Y si nos parece inactivo y el PET capta, deberemos valorar el grado de captación. Si el maxSUV es elevado, yo probablemente me trataría.

PARTICIPACIÓN DE LOS GRANDES VASOS EN LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES: LA AORTA TAMBIÉN EXISTE

Prieto-González S, Arguis P, García-Martínez, et al. *Ann Rheum Dis.* 2011 Dec 11.

Estudio prospectivo de 40 pacientes con diagnóstico reciente de arteritis de células gigantes (ACG), demostrada mediante biopsia, en los que se realiza angio TC para valorar la prevalencia, características y topografía de vasculitis de grandes vasos (VGV, definida como afectación de aorta y/o cualquier rama) y su relación con la clínica y/o hallazgos de laboratorio. Del total de pacientes incluidos, 22 no habían recibido tratamiento corticoideo y 18 sólo durante ≤ 3 días (media 120 mg-rango 60-1.120 mg). Se determinó el espesor y diámetro del vaso en cuatro segmentos aórticos (ascendente, arco, descendente y abdominal) y en sus ramas principales. En 27 pacientes (67,5%) se detectó VGV: aorta (26/65%), tronco braquiocefálico (19/47,5%), carótidas (14/35%), subclavias (17/42,5%), axilares (7/17,5%),

viscerales (9/22,5%), renales (3/7,5%), ilíacas (6/15%) y femorales (11/30%). Todos los pacientes con aortitis abdominal presentaron afectación de la aorta torácica. Dada la mayor prevalencia respecto a estudios previos publicados, utilizando PET-FDG y TC helicoidal, los autores defienden el uso de angio TC para detectar signos sugerentes de aortitis, anomalías estructurales (estenosis/dilatación) y placas de ateroma. En comparación con ecografía Doppler color y PET-FDG, la prevalencia de vasculitis periférica fue menor, lo que sugeriría una menor sensibilidad de la angio TC para detectar inflamación de las arterias más pequeñas, si bien el número de pacientes incluidos en estos trabajos fue pequeño. Como novedad, destacan su uso para la evaluación de la inflamación de las arterias viscerales. La dilatación de la aorta torácica estaba presente en 6 pacientes (15%) y fue más frecuente en hombres (5 vs 1, $p=0,01$). Como en otras publicaciones, fue más frecuente en la aorta ascendente, mientras que la aortitis afectó más al segmento descendente. En relación con la clínica, los autores destacan una frecuencia

significativamente menor de eventos isquémicos cerebrales en los pacientes con VGV ($p=0,029$) y una mayor frecuencia de VGV en aquellos pacientes sin tratamiento previo (77% vs 29%, $p=0,005$), sin diferencias por edad o sexo. Igualmente, la VGV de forma generalizada se observó menos en los pacientes con tratamiento previo con estatinas.

Los autores concluyen que la afectación de la aorta y sus ramas se produce en dos tercios de los pacientes con ACG en el momento del diagnóstico y que la dilatación aórtica ya está presente en 15%. El tratamiento previo corticoideo puede disminuir la detección de estos hallazgos.

Comentarios

Aunque serán necesarios estudios de seguimiento para valorar la respuesta al tratamiento corticoideo, la relación entre la inflamación inicial y la aparición de anomalías estructurales sintomáticas, y el coste-efectividad del uso rutinario de angio TC, este trabajo muestra una elevada prevalencia de vasculitis extracranial a tener en cuenta dado su potencial impacto en la recurrencia o mortalidad de la ACG.

NEFROLOGÍA



Ana Ávila Bernabeu

Hospital Universitario Dr. Peset.
Servicio de Nefrología. Valencia

A VUELTAS CON LOS GLUCOCORTICOIDES EN LA VASCULITIS ANCA +. ¿CÓMO Y CUÁNTO TIEMPO?

McGregor JA, Hogan SL, Hu Y et al
Clin J Am Soc Nephrol 7: 240-247, February, 2012-05-30.

Se trata de un estudio retrospectivo observacional en el que se comparan los efectos a largo plazo de 3 pautas de esteroides en la evolución de vasculitis ANCA positivo. El end point primario es comprobar si la tasa de recaídas y las infecciones son distintas entre las 3 ramas de tratamiento. En el grupo 0 (69 pacientes), a los 6 me-

ses de tratamiento ya se habían retirado los esteroides. El grupo 1 (17 pacientes) permanecía con prednisona 5 mg a los 6 meses y el grupo 2 (61 pacientes), con >5 mg a los 6 meses. El seguimiento medio fue de 35±27 meses. Se analizan 147 pacientes que cumplían los criterios de inclusión (biopsia de tejido afecto o renal con GN paucimune o vasculitis de pequeño vaso, ANCA +, consentimiento informado, inducción con glucocorticoides y ciclofosfamida y diagnóstico inicial entre 1/1/2000 y 1/1/2009.). Los 3 grupos fueron comparables en cuanto a sexo, clase de ANCA (MPO/PR3), tipo de enfermedad, afectación de órganos, creatinina al diagnóstico y tiempo de seguimiento. Sí se observó diferencias en la edad media de los pacientes (mayores en los grupos 1 y 2 que en el grupo 0: 71 y 63 vs 56 respectivamente). La mayoría de pacientes en los 3 grupos recibió tratamiento con glucocorticoides iv y ciclofosfamida (iv, al menos 1 pulso u oral diaria durante >1 mes) para inducir remisión. La duración del tratamiento con CFM durante la inducción fue estadísticamente diferente entre grupos, aunque esta diferencia tiene mínima repercusión clínica. No hubo diferencia en la duración del tratamiento de mantenimiento con ciclofosfamida. La dosis media de prednisona fue, como es lógico, distinta entre los 3 grupos a los 6 meses (0, 5 y 17.5 mg). No hubo diferencia en la utilización de otros inmunosupresores entre grupos, excepto en la duración de tratamiento con micofenolato, que fue muy superior en el grupo 0: 22 meses, frente a 4 y 7 meses en los grupos 1 y 2, respectivamente (p=0.03). Debido a la diferencia de la duración del tratamiento con micofenolato mofetil, se analizó el efecto de la misma sobre el riesgo de recaída mediante análisis multivariante. No se encontró relación con el riesgo de recaída en cada uno de los grupos. En cuanto al end point 1º del estudio no hubo diferencias significativas entre los 3 grupos, por tanto la retirada antes de 6 meses de los esteroides no se relacionó con un aumento de las recidivas en vasculitis

ANCA + (HR de recaídas de g 0 frente a g1: 0,69; 0,23-2,02; HR de g1 frente a g2: 1,02; 0,57-1,8). Tampoco hubo diferencias en los otros end point analizados: enfermedad renal terminal o muerte.

Se analizan también los factores de riesgo previos al tratamiento que influyen en el tiempo hasta la recaída, siendo el único significativo la presencia de PR3 (HR 1,91; 1,1-3,3), igual en los 3 grupos.

Comentarios

Se trata de un estudio retrospectivo, no controlado, con todas las limitaciones que ello conlleva. Dada la escasez de estudios en los que se analiza el efecto de distintas dosis y duración de los corticoides en la vasculitis ANCA +, cualquier aproximación acerca de las pautas adecuadas en cuanto a dosis y duración es bienvenida. Los autores concluyen que la retirada de esteroides antes de los 6 meses no se relaciona con mayor tasa de recaída de vasculitis ANCA +, y sí con menor tasa de infecciones. No queda claro como manejar de forma conjunta con micofenolato y

esteroides, ya que el grupo al que se le habían retirado los corticoides a los 6 meses mantenía más tiempo el micofenolato. Esta duración no se ha relacionado en el análisis multivariante con el tiempo hasta la recidiva, por qué se mantiene más tiempo. ¿Es por reticencia del clínico a dejar a los pacientes sin ningún tipo de inmunosupresión? Lo que sí se observa es que se ha utilizado el micofenolato como ahorrador de esteroides, consiguiendo reducir los efectos adversos de los mismos.

En cuanto a los otros objetivos del análisis, la tasa de infecciones ha sido inferior en el grupo de retirada del glucocorticoide antes de los 6 meses, y la supervivencia renal y del paciente no se han modificado.

Aunque el análisis indica que la retirada de esteroides antes de los 6 meses no se relacionó con peor evolución de la enfermedad, dadas las importantes limitaciones del estudio es necesario realizar estudios prospectivos, aleatorizados para comprobar esta afirmación, y si es independiente de la utilización de otros inmunosupresores.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Torrecárdenas. Almería

LA ENFERMEDAD ARTERIAL Y PULMONAR EN EL BEHÇET. DESCRIPCIÓN DE UNA SERIE DE 47 PACIENTES

Emire Seyahi, MD, Melike Melikoglu, MD, Canan Akman, MD, et al. *Medicine* 2012;91: 35-48.

Estos autores cuentan su experiencia de forma retrospectiva en 47 enfermos con Enfermedad de Behçet (EB), seguidos en un Hospital de Estambul, durante un periodo de 7 años, con afección de la arteria pulmonar y otros hallazgos clínicos asociados. Destacan su ex-

perencia en una serie de puntos:

1.- El 72% tenían aneurisma en arteria pulmonar (AAP) con o sin trombosis en la arteria pulmonar (TAP). El 28% sólo tenían una TAP. Durante el seguimiento el 25% de los pacientes con TAP aislada desarrollaban un AAP.

2. En los pacientes con EB y sintomatología respiratoria es obligatorio realizar un TAC torácico ya que la radiografía de tórax (RX) puede ser normal.

3.- La trombosis intracardiaca puede encontrarse en 1/3 de los pacientes al comienzo de la enfermedad.

4.- Los pacientes con TAP aislada, tienen similares características clínicas que los que tienen AAP. Se observaron con igual frecuencia la presentación de trombosis venosa periférica (TVP), trombosis intracardiaca y lesiones parenquimatosas pulmonares. Además, en ambas situaciones clínicas había predilección por las arterias lobares inferiores. Sin embargo la hemoptisis era más frecuente y voluminosa en los pacientes con AAP.

5.- La mortalidad aumenta con el tamaño del aneurisma, aquellos con AAP ≥ 3 cm fallecían más.

6.- Los pacientes con hipertensión pulmonar, estimada por ecocardiografía, se asociaban a un peor pronóstico.

7.- La tasa de recurrencia en sus pacientes fue del 19%.

8.- Los aneurismas desaparecieron con el tratamiento en el 68% de los casos. Se curaron sin secuelas en el 40%, y en el 60% dejaron alguna lesión como estenosis u oclusión. De forma similar ocurrió con los pacientes con TAP.

9.- Las lesiones del parénquima pulmonar son frecuentes y habitualmente acompañan a la afección de la arteria pulmonar en un 85% de las ocasiones. Se pueden presentar como nódulos, consolidaciones, cavidades, imagen en vidrio deslustrado, dependiendo también de la fase evolutiva de la enfermedad arterial. También se encontraron adenopatías mediastínicas, derrame pleural y pericárdico.

10.- Mientras que los nódulos, las consolidaciones y las opacidades en vidrio deslustrado se observaban con más frecuencia en la fase inicial, las cavidades aparecían durante la evolución y podían precipitar un neumotórax. Los infiltrados nodulares y las cavidades eran fácilmente confundibles con infecciones oportunistas, pero respondían a tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor.

11.- Después de una media de seguimiento de 7 años, el 26% de los pacientes con enfermedad arterial pulmonar murieron, el 17% continuaban con pequeñas cantidades de hemoptisis con o sin disnea; el 23 % con disnea con o sin tos o dolor torácico, y el 35% estaban asintomáticos.

12.- Su tasa de mortalidad no ha cambiado con respecto a la pasada década y era similar en pacientes con AAP y con TAP aislada.

El protocolo de tratamiento que utilizaron fue pulsos de 1 gramo de ciclofosfamida mensualmente durante al menos un año. Pulsos de 1 gramo de prednisona iv durante 3 días continuando con prednisona oral 1 mg/kg/día y posterior disminución gradual; solían mantenerla durante 1 ó 2 años. El tratamiento de mantenimiento lo hicieron principalmente con azatioprina, seguido en pocos casos con interferón, colchicina y micofenolato de mofetilo. La recaída de un paciente con hemoptisis, que estaba siendo tratado con ciclofosfamida, fue tratada con éxito con infliximab. La duración media del tratamiento con azatioprina fue de 2,6 años. Solo dos pacientes recibieron anticoagulación, ambos tenían una TAP, y uno de ellos además tenía anticuerpos antifosfolípidos.

Otros procedimientos terapéuticos utilizados con resultados variables fueron dos embolizaciones que fracasaron, una lobectomía en un paciente con una hemoptisis masiva, decorticación pleural, bullectomía y reparación de fistula broncopleural.

RESULTADO A LARGO PLAZO DE LESIONES ARTERIALES EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET. UNA SERIE DE 101 PACIENTES

David Saadoun, MD, PhD, Bouchra Asli, MD, Bertrand Wechsler, MD, et al. *Medicine* 2012;91: 18-24

Estos autores nos cuentan los resultados de 101 pacientes con enfermedad arterial de una cohorte de 820 enfermos con Enfermedad de Behçet (EB), que fueron seguidos entre 1976 y 2009, en un mismo centro, un Hospital de Francia.

La frecuencia de lesiones arteriales (LA) en esta cohorte de pacientes con EB fue del 12%. Fueron aneurismas un 47,3%, oclusiones un 36,5%, estenosis un 13,55 y aortitis un 2,7%. Las principales localizaciones de las lesiones arteriales fueron: aorta (25 casos), femoral (23 casos) y arteria pulmonar (21 casos). Las lesiones arteriales se sucedieron después de un traumatismo en 18 pacientes (17,6%). Los pacientes con lesiones arteriales tenían mayores tasas de eventos venosos comparados a los pacientes sin manifestaciones arteriales. La remisión completa la alcanzaron un 38,6% de los pacientes. En el análisis multivariable encontraron que la presencia de enfermedad venosa asociada a las lesiones arteriales oclusivas, estuvieron negativamente asociadas a una remisión completa y la utilización de inmunosupresores se asociaba a la remisión completa. La tasa de supervivencia a los 20 años fue inferior en los pacientes con LA comparados a los que no la tenían.

Estos pacientes fueron principalmente tratados con corticoides e inmunosupresores, ciclofosfamida y/o azatioprina. Un 43,5% de pacientes fueron tratados además con dosis baja de aspirina y en el 46,5% restante con anticoagulación. Esta última fue principalmente administrada a los pacientes con enfermedad arterial oclusiva y/o estenosis, y en 7 casos de aneurismas con trombosis. La cirugía y/o emboliza-

ción, se realizó en 50 pacientes, con 3 embolizaciones y una reparación endovascular aórtica. Tuvieron un 34% de complicaciones quirúrgicas sin ninguna muerte. Las complicaciones postquirúrgicas fueron menos frecuentes en los pacientes que recibían inmunosupresores en comparación a aquellos que no los recibían. En cuanto a la anticoagulación estos autores no lo dejan claro. Ellos encuentran que, en sus pacientes anticoagulados, el riesgo de complicaciones postquirúrgicas trombóticas de la prótesis es de un 40%, y de un 75% en aquellos que no la tomaban y sin asociar complicaciones hemorrágicas. Pero finalizan diciendo que no hay consenso, aunque parece que favorecen la anticoagulación y si dejan claro que el tratamiento inmunosupresor mejora el pronóstico.

El tratamiento médico consistió en la anticoagulación en el 98,6% de los pacientes, en los inmunosupresores en el 46,7% y en los glucocorticoides en el 62,7%. Si se comparaban los pacientes con o sin TV, esta era más frecuente en hombres, y en éstos era más frecuente la enfermedad arterial, la cardiaca y la neurológica; sin embargo era menos frecuente la afección ocular y la articular. La tasa de mortalidad en estos pacientes fue del 6,4% durante el periodo de seguimiento de 4,75 años; y ésta fue mayor en los pacientes con TV que

en aquellos sin ella (6,4% vs 4,1%). El 33,8% experimentó al menos una recaída trombótica venosa, que en el 36,5% de los casos fue en los 5 primeros años y el 46,4% a los 10 años. En el análisis univariable encontraron que la muerte se asociaba a la enfermedad cardiaca y al síndrome de Budd-Chiari. En el análisis multivariable, los factores que previnieron las recaídas de las TV fueron la utilización del tratamiento inmunosupresor y los glucocorticoides, disminuyendo en cuatro veces el riesgo de recaídas de TV.

EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR REDUCE LAS RECAÍDAS DE LAS TROMBOSIS VENOSAS EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

AC Desbois, B Wechsler, M Resche Rigon, et al. *Arthritis & Rheumatism* DOI 10.1002/art.34450

Estos autores analizan de una cohorte retrospectiva de 807 pacientes con Enfermedad de Behçet, al grupo de pacientes con trombosis venosas (TV), 296 pacientes (36,7%) y valoran los factores asociados, tanto en las recaídas de los sucesos trombóticos como en la muerte.

En este grupo de pacientes se contabilizaron un total de 586 trombosis venosas, de las cuales 560 fueron trombosis venosas profundas y 26 superficiales. La principal localización fue la de miembros inferiores, que supuso el 55,1%, y el resto por orden de frecuencia fueron las venas cerebrales, el embolismo pulmonar, la vena cava, el síndrome de Budd-Chiari, las venas cervicales y otras en menor proporción.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román
María Jesús Castillo Palma
Rocío González León

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA: "DAR BIEN, DAR PRONTO Y DAR FUERTE".

Kovacs G, Maier R, Aberer E, *Arthritis Rheum* 2012; 64:1257-62.

Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, et al. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:150-8.

Sitbon O, Simonneau G. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 254-61.

Sitbon O, Jais X, Savale L, et al. *Upfront Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: A5910-

El pronóstico de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a esclerosis sistémica (ES) es, en general, menos favorable, del

que se observa en pacientes con hipertensión arterial idiopática (HAPI) tanto en su evolución natural como cuando se aplicaban medidas terapéuticas semejantes. Sin embargo, los tratamientos actuales son capaces de mejorar este pronóstico si se tienen en cuenta determinadas adaptaciones específica para aquellos pacientes con HAP y ES como enfermedad de base. La obligatoriedad de utilizar medicación vasodilatadora específica sólo en pacientes con clase funcional (CF) grave de HAP (CF III y IV) se suavizó a partir de 2008 con la autorización de la EMEA para emplear tratamientos, concretamente antagonistas de receptores de endotelina, en estadios más precoces

(CF II). No obstante, en el caso de pacientes con ES, existen evidencias, por ejemplo en el caso de ambrisentán, de que las dosis necesarias para una respuesta óptima son mayores que las habituales para la HAPI (Galié et al. 18 Congreso Europeo Annual ERS. Berlín 2008). Kovacs et al (2012), también para el caso HAP asociada a ES, van un paso más allá al recomendar que el tratamiento debería iniciarse en fases aún más precoces. Concretamente en pacientes con HAP “borderline”. Esto es, en aquellos que, con una valor de presión arterial pulmonar media (PAPm) normal (<25 mm Hg en reposo), presentan HAP durante en esfuerzo (caracterizada por una PAPm > 30 mm Hg). Previamente, se había comprobado que hasta un 19 % de estos pacientes desarrollaron HAP “manifiesta” en el curso de 3 años (Condliffe et al, *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151-7). En su trabajo, Kovacs et al estudian a 10 pacientes con ES e HAP “borderline” (con exclusión de otras causas de hipertensión pulmonar diferentes de HAP) mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD) en situación basal, tras 6 meses de observación (sin tratamiento) y tras otros 6 meses, esta vez en tratamiento con bosentan (BST). Los valores hemodinámicos se obtuvieron en reposo, con esfuerzo de 50 W y durante el ejercicio máximo tolerado. La PAPm se incrementó significativamente durante el periodo de observación (aumento medio de $2,5 \pm 3$ [p=0,03]; $4,0 \pm 2,9$ [P=0,002]; y $6,8 \pm 4,1$ mm Hg [P= 0,0005], respectivamente). Por el contrario, tendió a descender durante el periodo de tratamiento (descenso medio de $2,5 \pm 3,9$ [P=0,07]; $1,5 \pm 4,5$ [P =0,32]; y $1,8 \pm 7,0$ mm Hg [P=0,43], respectivamente). Los cambios de PAPm durante el periodo de observación versus periodo de tratamiento fueron significativamente diferentes (P= 0,03 en reposo; P= 0,01 en esfuerzo de 50W [objetivo primario]; y P= 0,02 durante el máximo esfuerzo). Los cambios en resistencia vascular pulmonar (RVP) en reposo fueron también significativamente

diferentes durante el periodo de observación (incremento de 8 ± 25 dinas •segundo •cm-5) respecto del periodo de tratamiento (descenso de 45 ± 22 dinas •segundo •cm-5; P < 0,0005). La presión capilar pulmonar (PCP), en reposo, no fue significativamente diferente entre los periodos de observación y tratamiento aunque sí aumentó significativamente durante este último respecto a la situación basal ($2,6 \pm 2,5$ mm Hg; P= 0,01). Concluyen estos autores que el tratamiento precoz de estos pacientes podría atenuar los cambios que conducen al desarrollo de HAP manifiesta en pacientes con ES e HAP “borderline”.

También para el otro extremo del espectro de la enfermedad, la HAP en fases avanzadas (CF III-IV) de pacientes con ES, hay trabajos recientes que aconsejan hacer “algo más” que lo que recomiendan las guías. Kemp et al (2012) sugieren que, en pacientes con HAP en CF III-IV, iniciar tratamiento “de novo” con tratamiento combinado con epoprostenol (EPP) + BST es más eficaz que la monoterapia con EPP. Su trabajo se refiere a 23 pacientes (16 en CF III y 7 en CF IV), tratados con dicha combinación, cuya situación basal era especialmente grave: prueba de la marcha en 6 minutos (PM6M) 287 ± 133 metros; PAPm 65 ± 12 mm Hg, índice cardíaco (IC) $1,8 \pm 0,3$ L/min/m² y RVP 1493 ± 398 dinas •segundo •cm-5. Tras 4 meses de tratamiento hubo una mejoría significativa de la CF, de la PM6M y de la RVP que se mantuvo a lo largo de 30 ± 19 meses. En comparación con controles (emparejados) tratados con monoterapia se observó una mejoría superior en la reducción de la RVP (48% versus 29%) y tendencia a una más acusada mejoría en la supervivencia (P = 0,07).

Sitbon y Simonneau (2011) opinan que pacientes especialmente graves, no sólo los que están en CF IV sino incluso aquellos que están en CF III pero con criterios de gravedad deben someterse, en primera línea, a tratamientos combinados. Consideran como criterio de gravedad la

progresión rápida de los síntomas, compromiso hemodinámico grave (presión en aurícula derecha [PAD] >15 mmHg ó IC < L/min/m²) o pertenencia a determinados subgrupos como formas hereditarias de HAP o, queremos recalcar, asociación con ES. En este trabajo se basan tanto en el ya comentado de Kemp, como en uno, anterior, de ellos mismos (Sitbon et al 2011) presentado en el Congreso de la ATS de 2011. En este último comunican su experiencia en 10 pacientes con HAP (4 en CF III y 6 en CF IV) grave (IC 1.6 ± 0.4 L/min; RVP 1,798) tratados en primera línea con triple terapia (EPP, BST y sildenafil [SDF]). A los 4 meses había mejorado llamativamente la PM6M (454 ± 67 versus 290 ± 146), se redujo en 71% la RVP, se normalizó el IC y todos estaban en CF II (CF I-II a los 18 meses). La mejoría se mantuvo al cabo de la última revisión realizada a los 12-28 meses. Unificando y comparando los resultados de ambos trabajos (Sitbon, 2012) observan una reducción media de la RVP, a los 4 meses, tanto mayor cuanto más intenso el régimen terapéutico: del 30 % (monoterapia con EPP), del 50 % (doble terapia EPP+BST) y del 70 % (triple terapia EPP + BST + SDF).

Comentarios

A la vista de los trabajos que comentamos, en los pacientes con ES (como en otras categorías de especial mal pronóstico) se plantea una estrategia de tratamiento de la HAP más agresiva que las que indican las guías clínicas: las dosis de los medicamentos deben ajustarse de forma más precisa (dar bien); es necesario actuar mucho más precozmente, cosa teóricamente posible mediante cribaje, en fases asintomáticas, de los pacientes con ES (dar pronto); y, por último, emplear en primera línea tratamientos combinados, que actúan sinérgicamente por vías patogénicas distintas (en doble o triple terapia), cuando los pacientes se diagnostican en CF III-IV (dar fuerte). Los viejos axiomas de la medicina clásica siguen estando vigentes en el siglo XXI.

PEDIATRÍA



Estíbaliz Iglesias Jiménez

Marisol Camacho Lovillo

María José Lirola Cruz

Servicio de Pediatría.

Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

PLANES DE CONSENSO DE TRATAMIENTO PARA LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL DE INICIO SISTEMICO

Dewitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al. Members of the Juvenile Idiopathic Arthritis Disease Specific Research Committee of the Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance.

Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Jan 30. doi: 10.1002/acr.21625. [Epub ahead of print].

Existe una gran variabilidad en el enfoque terapéutico de la Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (AIJs). La Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) en este trabajo realiza una tentativa de desarrollar planes de tratamiento estandarizados para los primeros 9 meses de la enfermedad. Desarrolla 4 planes: solo corticoides, metotrexate, anakinra y tocilizumab (asociados o no a corticoides).

Comentarios

Las primeras recomendaciones de la ACR para el tratamiento de la AIJ se publicaron en abril de 2011. Existen diferencias sustanciales con los planes propuestos en este trabajo: Exclusión del tocilizumab, en ese momento no estaba comercializado; aborda el tratamiento de los síntomas sistémicos y articulares de forma totalmente separada, en la AIJs con frecuencia coexisten; incluye a los antiTNF-alfa y abatacept. El plan de tratamiento de los autores es más específico en cuanto a dosis de medicación, evaluaciones y tiempo de respuesta al tratamiento, sin embargo no hace referencia, salvo con respecto a los corticoides, al descenso y retirada

de los fármacos, limitación dada por centrarse en los primeros 9 meses de la enfermedad. La definición del paciente susceptible de acogerse a alguno de estos planes de tratamiento puede generar controversia. Tampoco se incluyen el alcance de la evaluación diagnóstica.

El uso extensivo de estos planes de tratamiento podría facilitar la comparación de la efectividad de los diferentes regímenes terapéuticos.

PLAN DE CONSENSO DE TRATAMIENTO PARA LA TERAPIA DE INDUCCIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA PROLIFERATIVA DE RECIENTE DIAGNÓSTICO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO JUVENIL

Rina Mina, Emily Von Scheven, Stacy p. Ardoin et al on behalf of the CARRA SLE subcommittee Arthritis Care & Research Vol. 64, No. 3, March 2012, pp 375-383.

La Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) ha desarrollado técnicas para llegar a un consenso y elaborar guías de práctica clínica para el tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa juvenil. Las desarrollan en 3 fases a partir de cuestionarios Delphi que respondieron los miembros del CARRA basándose en su práctica clínica y en la evidencia existente en la literatura.

Se incluyen pacientes diagnosticados de LES antes de los 16 años y con menos de 20 años en la actualidad y nefritis grado III o

IV según la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología y Patología Renal. Se llega al consenso de utilizar micofenolato o ciclofosfamida concomitantemente con corticoides. Ofrecen 3 pautas de administración de glucocorticoides, oral, intravenosa (iv) y mixta, especificando tiempo y dosis de descenso. La ciclofosfamida se administra en 6 bolos iv inicialmente a 500 mg/m² pudiéndose aumentar en dosis sucesivas hasta un máximo de 1500 gr, según grado de insuficiencia renal y cifra más baja de leucocitos a los 7-10 días de la infusión. No se llegó a un consenso sobre el uso de MESNA, antieméticos, gonadotropina (protección ovárica) y profilaxis para el pneumocistis. El ácido micofenólico se administra a 600 mg/m²/dosis 2 veces al día con un máximo de 1.5 gr/dosis. Se puede usar micofenolato sódico como alternativa. Se definen respuesta a la terapia de inducción y recaídas. Se acuerda evaluar la efectividad del tratamiento a 1, 3 y 6 meses. No se llegó a un acuerdo sobre cuándo debe repetirse la biopsia renal. Se hicieron recomendaciones en relación a monitorización de la afectación extrarenal.

Comentarios

Este proyecto es parte de una iniciativa de CARRA para desarrollar planes de consenso de tratamientos de varias enfermedades reumáticas pediátricas como alternativa cuando no existe suficiente evidencia científica en la literatura. Su objetivo es disminuir la variabilidad en la práctica clínica para poder comparar resultados en un futuro y estandarizar terapias.

GENÉTICA



Carmen Cénit Laguna
Javier Martín Ibáñez
Ana Mª Márquez Ortiz

Instituto de Parasitología y Biomedicina
"López-Neyra" IPBLN-CSIC. Granada

CINCO AMINOÁCIDOS LOCALIZADOS EN TRES PROTEÍNAS HLA EXPLICAN LA MAYOR PARTE DE LA ASOCIACIÓN DETECTADA ENTRE LA REGIÓN MHC Y LA ARTRITIS REUMATOIDE SEROPOSITIVA

Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, et al. *Nat Genet* 2012;44:291.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica de origen multifactorial y genéticamente compleja. Cerca del 70% de los pacientes afectados presentan anticuerpos dirigidos frente a proteínas citrulinadas (anti-CCP), presentando estos individuos un peor pronóstico de la enfermedad. De los factores genéticos asociados con AR identificados hasta el momento el complejo principal de histocompatibilidad (major histocompatibility complex, MHC) es el locus que presenta una asociación más fuerte con la enfermedad, concretamente con la forma clínica seropositiva (anti-CCP positivos), explicando aproximadamente el 30% del componente genético de la misma. La asociación del MHC con AR fue atribuida inicialmente a ciertos alelos del locus HLA-DRB1, variantes genéticas conocidas como epítipo compartido. El producto de estos alelos comparte una secuencia de 5 aminoácidos esenciales para la unión del péptido a la molécula HLA-DRB. Sin embargo, diversos estudios llevados a cabo han puesto de manifiesto que el efecto del epítipo compartido no explica la contribución total conferida por el MHC a AR. En este trabajo se lleva a cabo el análisis de los alelos clásicos HLA, sus secuencias de aminoácidos y polimorfismos localizados en esta región a partir de los resultados de seis Genome-Wide Association Studies (GWAS) previamente publicados. Posteriormente, mediante regresión logística condicionada

determinan las variantes genéticas o posiciones de aminoácidos de la región MHC que influyen en la enfermedad de manera independiente. Este trabajo muestra que el efecto conferido por la región cromosómica MHC en AR seropositiva se explica completamente por cinco aminoácidos posicionados en las hendiduras de unión a péptidos de tres moléculas HLA (tres aminoácidos en la molécula HLA-DRB1, un aminoácido en la molécula HLA-B y un aminoácido en la molécula HLA-DPB1) y no únicamente por el efecto conferido por el epítipo compartido como fue sugerido en un principio.

Comentarios

El trabajo comentado es un estudio de notable relevancia que, muy probablemente, servirá de base para otros estudios posteriores. Durante las últimas décadas gracias a los estudios genéticos de asociación mediante barrido genómico (GWAS) hemos asistido a la identificación de cientos de loci asociados a las distintas enfermedades complejas. A pesar de ello, la mayoría de las verdaderas variantes genéticas funcionales causales de las asociaciones detectadas no han sido aún identificadas. En concreto, el locus MHC presenta diversas particularidades, como elevada densidad genética y un muy alto desequilibrio de ligamiento, las cuales han supuesto un gran obstáculo para el estudio exhaustivo de las asociaciones detectadas en la misma. Gracias a este trabajo se han identificado, de manera precisa y por primera vez, las variantes genéticas localizadas en la región cromosómica MHC que influyen de manera independiente a padecer AR seropositiva. Por este motivo, estudios exhaustivos como el que es objeto de este comentario, serán muy valiosos a la hora de poder esclarecer o identificar las variantes genéticas etiológicas localizadas en

las diferentes regiones cromosómicas (MHC o no MHC) previamente asociadas a las distintas enfermedades. Asimismo, serán necesarios estudios funcionales posteriores con el propósito de esclarecer el modo por el cual estas variaciones genéticas o estos cambios de aminoácidos predisponen a la enfermedad.

UN POLIMORFISMO EN EL GEN FCGR3A INFLUYE EN EL RESULTADO DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON RITUXIMAB

Ruyssen-Witrand A, Rouanet S, Combe B, et al. *Ann Rheum Dis* 2012.

Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal contra la molécula específica de células B, CD20, originariamente desarrollado para el tratamiento de ciertos linfomas y utilizado más recientemente en el tratamiento de diferentes enfermedades autoinmunes, incluida la artritis reumatoide (AR).

A pesar de que está probada la eficacia clínica de este tipo de terapia biológica, un porcentaje de los pacientes de AR que reciben este tratamiento no responden o presentan efectos adversos al mismo. Esto es debido a la existencia de una elevada variabilidad interindividual en el grado de eficacia y tolerancia a los medicamentos, gran parte de la cual es debida a diferencias genéticas, lo que ha llevado a la búsqueda de variantes genéticas que puedan influir en el resultado del tratamiento.

El principal objetivo de este trabajo fue evaluar la influencia del polimorfismo no sinónimo 158V/F localizado en el gen FCGR3A en la respuesta clínica a la terapia con RTX en pacientes con AR. El polimorfismo 158V/F FCGR3A (rs396991), que da lugar al cambio valina (V) por fenilalanina (F) en la posición aminoacídica

158, constituye un buen candidato para este análisis ya que se ha descrito que afecta a la expresión del gen FCGR3A así como a la unión de RTX con el receptor codificado por este gen y a la citotoxicidad mediada por este fármaco, uno de sus principales mecanismos de acción. Diversos estudios, en síndromes B linfoproliferativos y crioglobulinemia asociada a infección por hepatitis C, han mostrado que los pacientes homocigotos para el alelo que codifica el aminoácido valina presentan una mejor respuesta biológica y clínica al tratamiento con RTX. El análisis de este polimorfismo se llevó a cabo en una cohorte de 111 pacientes de AR que habían presentado previamente una respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a fármacos anti-TNF, con al menos 6 meses de duración de la enfermedad y diagnosticados según los criterios ACR. Todos los pacientes recibieron una dosis de 1000 mg de RTX cada 15 días. La respuesta al tratamiento fue evaluada 24 semanas tras la primera infusión del fármaco de acuerdo con los criterios de respuesta EULAR (European League Against Rheumatism). Esta respuesta, basada en el cambio del índice DAS28-PCR, se usó para clasificar a los pacientes como respondedores (buenos o moderados) o no respondedores, según el grado de mejoría. Tras analizar la tasa de respuesta clínica en función de la distribución alélica del polimorfismo se encontró que los pacientes portadores del alelo FCGR3A-158V presentaban una respuesta significativamente mejor al tratamiento [91% vs. 70%, OR=4.6, IC (95%)= 1.5 - 13.6; p= 0.006].

Un análisis de regresión logística, realizado para descartar posibles variables de confusión que podrían estar influyendo en la respuesta al tratamiento, confirmó que el ser portador del alelo FCGR3A-158V es un factor independiente de respuesta a RTX. Los resultados de este estudio concuerdan con los inicialmente descritos en otras patologías y otorgan al polimorfismo 158V/F FCGR3A un papel en la respuesta a RTX en pacientes de artritis reumatoide, aunque es necesaria la confirmación de la asociación observada en estudios independientes.

Comentarios

En los últimos años ha aumentado enormemente el número de estudios que analizan la implicación de variantes genéticas en la respuesta terapéutica a fármacos en este tipo de patologías. Sin embargo, la principal limitación de los estudios actuales es el bajo tamaño muestral de la mayoría de ellos, lo que en muchas ocasiones da lugar a resultados poco fiables e imprecisos y, en muchos casos, contradictorios. Además, ésta limitada potencia estadística impide detectar variantes con efectos pequeños, que son las que, probablemente, estén influyendo en la variabilidad en la respuesta. Esto hace imprescindible establecer colaboraciones que permitan recopilar un elevado número de muestras. Sin embargo, esto también plantea una serie de inconvenientes dado que no siempre se consideran los mismos criterios a la hora de evaluar la respuesta a un

determinado tratamiento haciendo imprescindible un buen diseño del estudio a priori.

A pesar de las limitaciones de los estudios farmacogenéticos en la actualidad, no cabe duda que la identificación de nuevos marcadores genéticos que nos permitan predecir aquellos pacientes con enfermedades autoinmunes que vayan a presentar una mejor respuesta al tratamiento con RTX es de gran utilidad clínica e interés científico. En los últimos años se ha producido un importante avance en este campo que, en un futuro, llevará a la implementación de los resultados obtenidos en la práctica clínica. Esto permitirá utilizar las variantes identificadas como predictoras de la respuesta y proporcionará una terapia más individualizada para los pacientes llevando a una recuperación más rápida y una reducción del gasto hospitalario considerable.

INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Laboratorio de Inmunología. UGC Biotecnología. Complejo Hospitalario Torrecárdenas

¿PODEMOS INDUCIR CÉLULAS T REGULADORAS ESTABLES CON POTENCIAL TERAPÉUTICO?

Kong N, Lan Q, Chen M et al. *Arthr Rheum* 2012; doi 10.1002/art.34513 (artículo online pendiente de publicación).

Estudio experimental cuyo objetivo es mostrar que las células T reguladoras inducidas ex-vivo con IL-2 y TGF-β (iTregs) puede evitar el progreso de la artritis inducida por colágeno, no así las células T reguladoras tímicas naturales (nTregs) expandidas ex-vivo.

Sobre ratones reporteros Foxp3gfp transgénicos para un TCR específico para el colágeno II, se indujo una artritis inducida por colágeno (CIA). A partir de ellos: a) se

generaron iTregs ex vivo desde células T naïve usando células presentadoras de antígeno (APC) irradiadas, IL-2 y TGFβ, y b) se expandieron nTregs a partir de células tímicas CD4+CD25+ con IL-2 y péptido de colágeno II. Estas células fueron transferidas a sendos grupos de dichos ratones en los días 0, 14 o 28 tras la inmunización con colágeno. Ambos tipos de células T reguladoras (iTregs y nTregs) se mostraron idénticas en cuanto a su dinámica proliferativa y función supresora (determinada por la expresión de Foxp3 mediante citometría de flujo, y ensayos funcionales supresores in vitro). Al infundirlas en el momento de la exposición al antígeno (día 0), ambos tipos celulares retrasan el inicio

de la enfermedad y reducen su gravedad en la misma medida. Pero al infundirlas en día 14 (antes del inicio de los síntomas), el tratamiento con las iTregs fue más efectivo al reducir tanto la incidencia de CIA como el número de células efectoras (IL-17+ e IFN γ +); de hecho, *in vitro*, los autores mostraron que las iTregs (y no las nTregs) suprimen la génesis de Th17, aun en presencia de IL-6 (que inhibe la función supresora de nTregs). Al día 28 (con CIA establecida), la infusión de nTregs no reduce la gravedad de la enfermedad, producción de autoanticuerpos ni lesiones histológicas, mientras que las iTregs reducen todos estos parámetros (aunque al cesar el tratamiento, tienden a elevarse). Debido a esta pérdida de actividad supresora por parte de las nTregs se analizó su estabilidad: a los 10 días tras la infusión en ratones con CIA establecido el nivel de nTregs Foxp3+ donantes se redujo, y aumentó el de IL-17+, mientras que los iTregs mantuvieron sus niveles de Foxp3 y se mostraron resistentes a convertirse en células IL-17+. Además, las iTregs indujeron en el receptor un incremento en el número de células Tregs Foxp3+ y una reducción de las IL-17+, de tal manera que la relación Foxp3+/IL-17+ se multiplicó por 8.

Comentarios

Este estudio resulta de gran interés pues plantea un potencial terapéutico de las iTregs inducidas por TGF β *ex vivo*. En él se muestra claramente que las iTregs específicas de antígeno son capaces de mejorar significativamente la CIA establecida, ya que permanecen estables y funcionantes tras la infusión, y en esto son superiores a las nTregs; además muestran efectos tolerogénicos, ya que en el propio organismo receptor desplazan el equilibrio Th17/Tregs hacia Tregs. Esto se debe posiblemente a la inducción de tolerancia en las APC del receptor, por lo que un estímulo antigénico continuo origina más Tregs que T efectores.

De confirmarse estos hallazgos, la inducción *in vitro* de iTregs espe-

cífica de antígeno podría suponer un arma terapéutica personalizada en el manejo del enfermo autoinmune. Para ello es necesario elaborar protocolos experimentales que permitan explorar el potencial de estas células en humanos.

UN MODELO AUTOIMUNE PARA LA HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS ASOCIADA A HLA: ABACAVIR INDUCE LA CARGA DE NUEVOS PÉPTIDOS PROPIOS EN HLA-B*5701

Norcross MA, Luo S, Lu L. et al. AIDS, 2012. Doi: 10.1097/QAD.0b013e328355fe8f (artículo online pendiente de publicación).

El objetivo de este estudio es analizar cualitativa y cuantitativamente la unión de péptidos a HLA-B*57:01 en condiciones basales y tras tratamiento con abacavir

Se transfectó una línea B, que no expresa HLA de clase I, con el gen de HLA-B*57:01 soluble (sHLA). Se cultivaron secuencialmente en ausencia y en presencia de abacavir; en ambos momentos se obtuvo sHLA por cromatografía de afinidad, y se liberaron los péptidos unidos a sHLA a pH ácido y alta temperatura. Los pools de péptidos obtenidos fueron separados por HPLC en fase reversa y se recogieron fracciones, algunas de las cuales fueron analizadas por cromatografía líquida-espectrometría de masas para su caracterización. Los autores observaron que el tratamiento con abacavir tiene dos efectos: incrementar la afinidad de la unión de péptidos propios a sHLA, de forma dosis-dependiente, y modificar el repertorio de péptidos que se unen a sHLA respecto a las células no tratadas. Estos péptidos “diferentes” (péptidos DI), que los autores han identificado en determinadas proteínas celulares, se caracterizan por su extremo carboxiterminal: en lugar de los aminoácidos habituales triptófano, tirosina o fenilalanina, se encuentran isoleucina o leucina.

Comentarios

El incremento de afinidad de HLA-B57:01 por los péptidos habituales podría explicarse, según los autores, por una interacción directa abacavir-complejo HLA-péptido, haciendo que éste adopte conformaciones diferentes a las habituales, y ser así reconocido como neoantígeno; pero no descartan que el mecanismo patogénico se deba simplemente a una ruptura de tolerancia en presencia de otros coestimuladores. Por otra parte, el acceso a péptidos de composición diferente inducido por el abacavir podría deberse a que éste proporciona un anclaje al péptido en el proceso de carga a HLA, o bien modifica el procesamiento o carga de péptidos, permitiendo la unión de péptidos DI a B*57:01, que normalmente quedan excluidos.

Los autores plantean la hipótesis que las reacciones de hipersensibilidad debidas al abacavir en los enfermos HLA-B*57:01 se originan por el hecho de que los péptidos DI no se unen con intensidad a B*57:01 *in vivo*, y por tanto están ausentes en el desarrollo tímico; clones T que reconocen estos epítomos no sufrirían delección clonal. Al tratar con abacavir, los péptidos DI lograrían acceso a HLA*B57:01 generándose neoantígenos, que estimularían a estos clones T (aunque esta hipótesis necesita ser confirmada con nuevos experimentos), que se activan, expanden y migran a los tejidos que expresan las proteínas que contienen dichos péptidos donde ejercerían su acción patogénica.

Estos resultados sugieren un modelo de autoinmunidad inducida por fármacos en el que éstos pueden alterar cualitativa y cuantitativamente el repertorio de péptidos endógenos que se une a HLA, generando neoantígenos que conducen a respuestas T policlonales a epítomos propios. Este modelo (carga de nuevos péptidos propios con modificaciones en los motivos de anclaje a HLA) puede explicar efectos secundarios inducidos por otros fármacos, asociados a alelos HLA (lo que permitiría predecir toxicidades), así como arrojar luz sobre el proceso de génesis de algunas enfermedades autoinmunes.

DERMATOLOGÍA



David Sánchez Cano Servicio de Dermatología.
Ricardo Ruiz Villaverde Complejo Hospitalario de Jaén.

GRO- α . UN NUEVO MARCADOR DE ACTIVIDAD EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Kato Y, Yamamoto T. Int J Dermatol 2012; 51: 286-9.

Los oncogenes relacionados con el crecimiento (growth-related-oncogene α) son citoquinas que favorecen el reclutamiento de neutrófilos en el proceso inflamatorio. La patogenia de la enfermedad de Behçet (EB) aún siendo desconocida tiene en los polimorfonucleares neutrófilos a una de sus principales células efectoras. En el estudio presentado se relacionan los niveles de GRO- α con la actividad clínica de la EB, demostrando que dichos niveles son superiores en pacientes con EB en comparación con el grupo control. Los pacientes con EB diagnosticada fueron separados a su vez en dos subgrupos, con enfermedad activa o inactiva. Asimismo se realiza determinación de los niveles de IL-8 (también incrementados en pacientes con EB activa) cuyo nivel es superior al de los controles pero sin relación con el principal parámetro objeto de este trabajo. De todos los síntomas examinados (ulcera oral, úlcera genital, pústulas amicrobianas, artralgias y eritema nodoso), tan solo el eritema nodoso mostró una relación estadísticamente significativa con los niveles de GRO- α si bien las diferencias entre diferentes grupos de actividad eran claras.

Comentarios

La ilusión de todo clínico es disponer en su arsenal diagnóstico de factores predictores de respuesta y marcadores de actividad, sobre todo en lo concerniente a enfermedades autoinmunes. El inconveniente de

este estudio es su escaso tamaño de muestra, pero presenta resultados prometedores para añadir un marcador más en la EB junto a interleucinas proinflamatorias (IL1, 6 y TNF α).

VASCULITIS CUTÁNEAS

Pulido Pérez A, Aviles Izquierdo JA, Suarez Fernandez R. Actas Dermosifiliogr 2012; 103: 179-91.

Clasificar las vasculitis con afectación cutánea constituye un reto aún no superado, como consecuencia, probablemente, de la falta de conocimiento sobre su etiopatogenia. En la microscopía deben encontrarse datos de afectación de la pared vascular, diferenciándose unos cuadros de otros por el calibre del vaso afectado, el tipo celular predominante en el infiltrado inflamatorio o la presencia de hallazgos característicos. En la clínica existe una correlación entre los hallazgos cutáneos (máculas, pápulas, nódulos, livedo reticular...) y el calibre del vaso afectado. El pronóstico de las vasculitis con afectación cutánea viene determinado por la presencia o no de compromiso extracutáneo, de forma que las vasculitis sistémicas muestran especial predilección por órganos como el riñón o el pulmón. No obstante, tras la introducción de los fármacos inmunosupresores la supervivencia de estos pacientes ha experimentado un cambio ostensible.

Comentarios

Excelente revisión de las vasculitis cutáneas, reflejando su etiopatogenia, formas clínicas con entidad propia y determinada, algoritmo diagnóstico y terapéutico. No es sencillo establecer una sistemática en el estudio de las vasculitis con compromiso cutáneo, pero los autores

del Hospital Gregorio Marañón nos acercan a ellas de una forma más didáctica.

DÉFICIT DE VITAMINA D Y ENFERMEDADES AMPOLLOSAS AUTOINMUNES

Marzano AV, Trevisan V, Eller-Vainicher C, et al. Br J Dermatol (Eaarle view-April 2012).

La vitamina D juega un papel importante en el desarrollo de ciertas enfermedades autoinmunes y su déficit está claramente asociado a un incremento en el riesgo de fracturas. Los autores desarrollan un estudio donde reclutan a pacientes afectados de pénfigo vulgar y penfigoide ampolloso que no han recibido tratamiento y miden los niveles de vitamina D y los estudios de imagen preceptivos para valorar la presencia de fracturas vertebrales. En ambas patologías se encuentran correlaciones estadísticamente significativas entre niveles de hipovitaminosis D y prevalencia de fracturas vertebrales. Su importancia radica en el hecho de hacer una prevención seria en aquellos pacientes candidatos a corticoterapia oral, gold estándar terapéutico a día de hoy.

Comentarios

Bart Clark en su último artículo en American Journal of Clinical Dermatology (Corticosteroid-Induced Osteoporosis: An Update for Dermatologists) da en la clave que nos trae al punto de máxima actualidad de este manuscrito: ¿Hacemos los dermatólogos prevención de la osteoporosis en los pacientes sometidos a pautas largas de corticoides orales? No empechemos la casa por el tejado y determinemos el estado basal de nuestros pacientes es lo que apuntas estos autores italianos.

SARCOIDOSIS



Mª Jesús Castillo Palma
Julio Sánchez Román
Rocío González León
Celia Ocaña Medina

Unidad de Colagenosis e hipertensión pulmonar.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

SARCOIDOSIS E HIPERTENSION PULMONAR

Nunes H, Y Uzunhan, Freynet O, Humbert H, et al. *Presse Med* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.04.003>.

El desarrollo de hipertensión pulmonar (HP) en pacientes con sarcoidosis pulmonar de evolución grave, es una circunstancia relativamente frecuente que ensombrece aún más su mal pronóstico y que, en general, se asocia a la pérdida progresiva de parénquima pulmonar normal y su sustitución por tejido fibroso. Mucho más infrecuente, en estos pacientes, es el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar (HAP); es decir, HP de origen precapilar condicionada exclusivamente por alteraciones intrínsecas del lecho vascular pulmonar, en su vertiente arterial, con normalidad (o con independencia) de alteraciones del parénquima pulmonar (frecuencia estimada de 0,5% de la serie del registro español [REHAP]).

En una monografía publicada en 2009 (Sueiro A y Gaudó J), nosotros (Sánchez Román, García Hernández y Castillo Palma) dedicamos una especial atención a las variantes de HAP asociada a sarcoidosis, que recomendamos al lector interesado en HP de mecanismo desconocido o multifactorial.

Nunes et al, autores de un interesante trabajo previo acerca de los mecanismos implicados en el desarrollo de HP en pacientes con sarcoidosis (Nunes H et al. *Thorax* 2006; 61: 68-74) acaban de publicar recientemente (actualmente en prensa pero ya con acceso on-line) un exhaustivo trabajo de revisión sobre este tema. Los autores realizan una introducción en la que exponen

las distintas variantes de HP asociada a sarcoidosis: prácticamente son posibles cualesquiera de las que se recogen en la clasificación de Dana-Point. Posteriormente analizan la frecuencia de HP, en todas sus variantes, y exponen las diferentes características anatomopatológicas observadas en cada una de ellas.

Hacen hincapié en la posibilidad de vasculopatía pura (muy semejante, desde el punto de vista hemodinámico, a la observada en pacientes con HAP idiopática), como determinante de HAP. Esta variante está caracterizada por la detección de una hipertensión pulmonar “desproporcionada”, es decir, con valores más elevados de presión arterial pulmonar media (PAPm) que los que suelen observarse en pacientes con HP “no arterial” (causada por enfermedad cardíaca o pulmonar (grupos II y III de Dana Point) variantes estas últimas en las que no se suelen superar los 40 mm Hg de PAPm. Por otra parte insisten en que suelen infradiagnosticarse los casos de HP asociada a cardiopatía izquierda, directamente relacionada con el proceso inflamatorio. En un apunte final alertan de la posibilidad de participación venosa (enfermedad pulmonar veno-oclusiva [EPVO]), en un porcentaje no desdeñable de casos.

Aunque en la actualidad no existe un acuerdo unánime en este sentido, los autores proponen un algoritmo especial para el diagnóstico de HP (en todas sus variantes) en los pacientes con sarcoidosis que, aunque con matices propios, no es muy diferente del que se aplica en la generalidad de pacientes con HP.

En el terreno de la terapéutica, revisan extensamente la bibliografía

existente hasta la actualidad, que, en su mayoría, se refiere a casos simples observados o a series cortas y retrospectivas, con excepción únicamente de dos trabajos prospectivos controlados. El primero de ellos (Baughman RP et al. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009;26:110-20) se refiere a tratamiento con iloprost inhalado; el segundo, más reciente (Judson MA et al. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28:139-45), acerca de la eficacia de ambrisentán, fue analizado por nosotros en el número anterior de Cuadernos de Autoinmunidad.

Los resultados de todos estos estudios son muy conflictivos en razón de las dificultades para definir cuáles son los pacientes que deben tratarse y cuál es el tipo de medicación más adecuada en cada uno de ellos (inmunosupresión, vasodilatadores específicos o combinación de ambos) para lo que es imprescindible emplear criterios radiográficos, funcionales y hemodinámicos muy estrictos y siempre en pacientes muy seleccionados. Los autores hacen nuevamente una llamada de atención a considerar la posibilidad de una EPVO, dado el riesgo de desarrollo de edema pulmonar agudo cuando se emplean prostanoides en pacientes afectados de esta variante de HAP, y finalizan su trabajo con la consabida admonición de que son necesarios nuevos estudios, amplios, prospectivos y controlados para elegir el tratamiento idóneo.

Somos conscientes de lo somero del examen que hemos realizado de este trabajo. Nuestra intención ha sido, realmente, señalar su utilidad y aconsejar al lector interesado su consulta directa.

RESÚMENES

de comunicaciones y pósteres del VI Congreso de AADEA

UNA PROPUESTA NUEVA PARA LOS ENFERMOS DE ESCLERODERMIA

Alfonso Valdívila Medina, Silvia Ortiz Carranco, Bertha Rosa Ecániz Terán.

Objetivos del estudio: 1.- Mostrar los beneficios obtenidos con este tratamiento.

2.- Mostrar fotografías de casos clínicos con los cambios obtenidos.

3.- Demostrar que este tratamiento ofrece una calidad de vida superior, en comparación a otros tratamientos médicos conocidos.

4.- Difundir esta propuesta para ser aplicada en etapas iniciales de la enfermedad, y así reducir las secuelas observadas.

Material y métodos: Se utilizan aminoácidos provenientes de proteína animal, aplicándose en niños 1 unidad por kilo de peso de una jeringa de insulina, hasta 30 kilogramos y después en todos los casos se utilizan 30 unidades inyectadas cada 8 días, por 30 semanas y previa aplicación de xylocaína con epinefrina al 2%. Después una dosis cada 15 días por 30 quincenas, y finalmente una dosis cada mes por 30 meses. Se seleccionaron inicialmente 30 niños desahuciados por efectos tóxicos a medicamentos tradicionales y a este grupo se agregaron 6 niños más, y 37 adultos con diversos tiempos y grados de evolución.

Resultados: 1.- Los primeros cambios benéficos se observan a partir de la primera o segunda semana.

2.- Todos los pacientes presentan una regresión de las lesiones provocadas por la esclerodermia.

3.- La rigidez articular y el dolor desaparecen a partir de la cuarta semana y existe un proceso de autorehabilitación acorde a las mejoras progresivas y conforme a como se van obteniendo.

4.- La disfagia, astenia, adinamia, parestias y parestias disminuyen en forma notable y progresiva.

5.- En el síndrome de sjögren, desaparece la resequecedad de conjuntivas y de mucosas oral, nasal y vaginal y con esto último desaparece la dispareunia.

6.- Las pacientes recuperaron sus periodos menstruales, y cuatro de ellas lograron embarazos con productos a término sin ningún tipo de efectos mutagénicos.

7.- No observamos en ningún caso datos de reacción de intolerancia, toxicidad, ni efectos colaterales.

Conclusiones: 1.- Todos los pacientes presentan una buena calidad de vida, a diferencia de cualquiera de los tratamientos conocidos.

2.- Se observa que existe un proceso de recuperación paulatina de funciones perdidas a pesar del avance de la enfermedad.

3.- Considerando esta propuesta y su metodología, se pueden abrir diferentes investigaciones a los afectados de otras enfermedades autoinmunes.

4.-Esta es una investigación independiente, y sin patrocinios.

IMMUNOCHIP: UNA NUEVA ESTRATEGIA PARA EL ESTUDIO DE VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A ESCLEROSIS SISTÉMICA

Bossini-Castillo, Lara ¹; Martín, Ezequiel ¹; Ma-yes, Maureen D. ²; Gorlova, Olga Y. ³; Ying, Jun ³; Gregersen, Peter K. ⁴; Lee, Annette T. ⁴; Assassi, Shervin ²; Agarwal, Sandeep K. ²; Tan, Filemon K. ²; Reveille, John D. ²; Zhou, Xiaodong ²; Arnett, Frank C. ²; Wigley, Fredrick M. ⁵; Hummers, Laura K. ⁵; Perry, Marilyn ²; Simeon, Carmen P. ⁶; Carreira, Patricia ⁷; Ortego, Norberto ⁸; Gonzalez-Gay, Miguel A ⁹; the Spanish Scleroderma Group; Martín, Javier ¹.

¹ Instituto de Parasitología y Biomedicina "López Neyra", IPBLN, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Granada, Spain. ² The University of Texas Health Science Center-Houston, Houston, Texas, USA. ³ Department of Epidemiology, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA. ⁴ Feinstein Institute of Medical Research, Manhasset, New York, USA. ⁵ Johns Hopkins University Medical Center, Baltimore, Maryland, USA. ⁶ Servicio de Medicina Interna, Hospital Valle de Hebron, Barcelona, Spain. ⁷ Servicio de Reumatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain. ⁸ Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario, Granada, Spain. ⁹ Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IFIMAV, Santander, Spain.

Objetivos del estudio: Este trabajo pretende identificar nuevos marcadores genéticos de susceptibilidad a esclerosis sistémica (SSc) comunes a otras enfermedades autoinmunes, así como confirmar la asociación de marcadores genéticos conocidos de SSc.

Pacientes y Métodos: El genotipado se realizó mediante Immunochip (Illumina). Esta plataforma permite analizar 196524 SNPs, y consigue genotipado denso de aquellos loci seleccionados como factores de riesgo a múltiples enfermedades autoinmunes mediante estudios de genoma completo (GWAS) o de gen candidato. Tras los controles de calidad, 1868 pacientes y 4774 controles de España y US se incluyeron en el análisis. Los criterios de selección de SNPs para replicación fueron: p-value < 1x10⁻⁶ de

Casos clínicos



la asociación con SSc o cualquiera de los subtipos considerados, sin previa asociación con SSc, localización fuera de la región del HLA, frecuencia del alelo menor > 0.005. El análisis conjunto de ambas poblaciones se realizó mediante el software Plink v1.07.

Resultados: Nuestros datos confirmaron las asociaciones de STAT4, IRF5, BLK, IRF8, IL12RB2 y la región del HLA. Además se seleccionaron un total 23 SNPs localizados en 21 loci para replicación. Entre estos se encuentran: DARS-CXCR4 (receptor de quimiocinas), COL7A1 (colágeno tipo VII), NOD2 (implicado en la respuesta al lipopolisacárido y asociado a enfermedad de Crohn), MBD4 (implicado en la reparación del DNA). Cabe destacar la asociación significativa a nivel de GWAS del gen DNASE1L3 con pacientes lcSSc (p = 1.82x10⁻¹²; pcorrectada = 2.71x10⁻⁹). La proteína codificada por este gen interviene en la degradación del

DNA durante la apoptosis, y se ha señalado como factor de riesgo en lupus eritematoso sistémico. Por último, también se observó una asociación significativa tanto con pacientes ICSSc como con ACA+ del gen codificante de la cadena $\beta 1$ del receptor de la IL-12, IL12RB1.

Conclusiones: A pesar de que la fase de replicación de los nuevos factores de riesgo a SSsc identificados en este estudio está en proceso, el análisis conjunto de marcadores conocidos junto a los nuevos candidatos nos permitirá identificar rutas de especial relevancia en la patogenia de esta enfermedad y su relación con otras enfermedades autoinmunes, abriendo nuevas vías de búsqueda de dianas terapéuticas y biomarcadores

IDENTIFICACIÓN DE FACTORES GENÉTICOS DE SUSCEPTIBILIDAD A ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES MEDIANTE EL USO DEL IMMUNOCHIP

F. David Carmona¹, Aurora Serrano¹, Ezequiel Martín¹, Lara Bossini-Castillo¹, José A. Miranda-Filloo², Santos Castañeda³, María C. Cid⁴, José Hernández⁴, Javier Narváez⁵, Roser Solans⁶, Ricardo Blanco⁷, Bernardo Sopena⁸, Inmaculada C. Morado⁹, Ainhoa Unzuurrungaza¹⁰, Julio Sánchez Martín¹¹, M. Jesús García Villanueva¹², Begoña Mari Alfonso¹³, Eugenio de Miguel¹⁴, Norberto Ortego Centeno¹⁵, Ana Hidalgo Conde¹⁶, Paul de Bakker¹⁷, Bobby P.C. Koeleman¹⁷, Miguel A. González Gay⁷, Javier Martín¹.

¹ Instituto de Parasitología y Biomedicina "López Neyra", CSIC, Granada, Spain. ² Department of Rheumatology, Hospital Xeral-Calde, Lugo, Spain. ³ Department of Rheumatology, Hospital de la Princesa, IIS-Princesa, Madrid, Spain. ⁴ Vasculitis Research Unit, Department of Autoimmune Diseases, Hospital Clínic University of Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. ⁵ Department of Rheumatology, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. ⁶ Department of Internal Medicine, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. ⁷ Department of Rheumatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IFIMAV, Santander, Spain. ⁸ Thrombosis and Vasculitis Unit-Internal Medicine Department, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Spain. ⁹ Department of Rheumatology, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain. ¹⁰ Department of Internal Medicine, Hospital de Galdakano, Vizcaya, Spain. ¹¹ Department of Rheumatology, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain. ¹² Department of Rheumatology, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain. ¹³ Department of Internal Medicine, Corporació Sanitaria Parc Taulí, Instituto Universitario Parc Taulí, UAB, Sabadell, Barcelona, Spain. ¹⁴ Department of Rheumatology, Hospital Universitario de La Paz, Madrid, Spain. ¹⁵ Department of Internal Medicine, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, Spain. ¹⁶ Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain. ¹⁷ Department of Medical Genetics, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.

Objetivos del estudio: La arteritis de células gigantes (ACG) es una enfermedad poligénica compleja que afecta a las arterias de mediano y gran tamaño en personas de edad avanzada. Aunque se han descrito algunas asociaciones genéticas con la predisposición a esta patología, aún se está muy lejos de comprender los mecanismos moleculares involucrados en su desarrollo. Decidimos llevar a cabo el primer estudio de marcadores genéticos a gran escala en esta enfermedad mediante el uso de la plataforma ImmunoChip, diseñada para realizar un mapeo fino de loci candidatos de susceptibilidad a enfermedades autoinmunes, bien por formar parte de rutas inmunológicas o bien por haber sido previamente identificados en estudios de genoma completo (GWAS) en autoinmunidad.

Metodología: 378 pacientes con ACG y 849 controles sanos de origen Caucásico español fueron incluidos en el estudio. El genotipado se llevó a cabo con la plataforma Illumina Infinium ImmunoChip. Adicionalmente, se utilizó un panel de referencia de 2767 individuos de descendencia europea para imputar los alelos clásicos de la región MHC y sus correspondientes secuencias de aminoácidos. Los análisis de control de calidad y estadísticos se realizaron con los programas Eigensoft y Plink.

Resultados: Las señales más intensas de asociación se localizaron en la región MHC, concretamente en HLA-DQA1. Fuera de esta región, se alcanzó significación estadística a nivel de GWAS en el locus ZBTB46 ($P=5.26E-13$, $OR=2.29$). Valores P considerables también se observaron en IL10 ($P=1.48E-06$, $OR=1.53$), IRF8 ($P=4.41E-06$, $OR=1.86$), DOCK7 ($P=5.26E-06$, $OR=1.57$), CDH13 ($P=9.33E-06$, $OR=1.62$), PLA2G2A/E ($P=9.51E-06$, $OR=1.93$), PTPN22 ($P=1.04E-05$, $OR=1.57$), LY9 ($P=2.74E-05$, $OR=1.53$), CXCL9/10 ($P=2.99E-05$, $OR=1.45$), BCAR1 ($P=3.03E-05$, $OR=1.83$) y BANK1 ($P=3.25E-05$, $OR=1.49$). Por otro lado, el análisis condicional sobre los datos imputados del MHC mostró que todas las asociaciones de esta región pueden ser explicadas por tres aminoácidos en completo desequilibrio de ligamiento (uno de ellos, $\alpha 53R$, implicado en la unión antígeno-hendidura).

Conclusiones: Nuestros resultados indican la existencia de varias regiones de susceptibilidad a ACG a lo largo de todo el genoma. La asociación con la región HLA se explica por un aminoácido de la cadena $\alpha 1$ de HLA-DQ que interviene en la unión con el péptido.

SERIE DE CASOS DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO DIAGNOSTICADOS EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS EN NUESTRO HOSPITAL

García Peña Ana, Barnosi Marín Ana, Cervantes Bonet Beatriz, Hernández Sierra Bárbara, Mirón Trigueros Pedro, Núñez García Amanda, Domingo Roa Sara, Maldonado Úbeda Cristina. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Objetivos del estudio: Describir la etiología, clínica, tratamiento, respuesta, y evo-

lución de los últimos 3 casos de síndrome hemofagocítico (SHF) diagnosticados en nuestro hospital entre enero de 2007 y 2012. Es con ACG y 849 controles sanos de origen Caucásico español fueron incluidos en el estudio. El genotipado se llevó a cabo con la plataforma Illumina Infinium ImmunoChip. Adicionalmente, se utilizó un panel de referencia de 2767 individuos de descendencia europea para imputar los alelos clásicos de la región MHC y sus correspondientes secuencias de aminoácidos. Los análisis de control de calidad y estadísticos se realizaron con los programas Eigensoft y Plink.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de 3 casos de SHF diagnosticados en nuestro hospital en los últimos 5 años.

Resultados: El Caso N°1 debutó en el contexto de un paciente VIH estadio B3 en tratamiento con TARGA y hepatitis crónica por VHC, asociado a un sarcoma de Kaposi. Clínicamente se mostró como un cuadro febril con hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hiperferritinemia. Fue tratado con vinblastina y etopósido, falleciendo a consecuencia de un shock séptico por neumonía a los 18 días del inicio terapéutico. El Caso N°2 debutó asociado a una esclerosis sistémica. Al igual que el anterior debutó como un cuadro agudo febril, hepatoesplenomegalia, hepatitis, pancitopenia y niveles elevados de ferritina. Se inició tratamiento con vinblastina, etopósido, corticoides, e inmunoglobulinas. Falleció por un síndrome de distrés respiratorio del adulto a raíz de una neumonía a los 8 días del inicio del tratamiento. Finalmente el Caso N°3 fue registrado en el seno de un síndrome de Still. Presentando una clínica más insidiosa, con episodios de fiebre y astenia autolimitados de 8 meses de evolución, y una bicitopenia. Recibió tratamiento con metilprednisolona, rituximab, y gammaglobulina humana. Fallece por shock séptico y posterior fallo multiorgánico a los 25 días. Los 3 casos fueron diagnosticados por biopsia de médula ósea.

Conclusiones: 1.- Las etiologías registradas en nuestra experiencia han sido las asociadas a trastornos autoinmunes e infecciosos.

2.- La mayoría debuta con un cuadro agudo de hepatoesplenomegalia, bi o pancitopenia y fiebre, aunque entre nuestros pacientes hubo un cuadro subagudo con clínica más insidiosa, lo cual nos sugiere que puede incrementar el número de pacientes infradiagnosticados.

3.- El SHF presenta una mortalidad muy elevada, a pesar de un correcto tratamiento energético, por las infecciones intrahospitalarias, probablemente asociadas a la inmunosupresión.

REGISTRO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR DEL HOSPITAL DE JEREZ

Víctor González Doce, M^a Carmen Bocanegra Muñoz, Josefa Jiménez Arjona, José Luis de la Iglesia Salgado, Daniel del Castillo Otero. Hospital SAS de Jerez de la Frontera.

Objetivos del estudio: Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con hipertensión pulmonar (HTP) que han precisado estudio etiológico valo-

rados en la Unidad de Hipertensión Pulmonar del Hospital General de Jerez de la Frontera.

Material y métodos: Estudio retrospectivo tras la incorporación de las historias clínicas a una base de datos de pacientes sometidos a estudio protocolizado en consultas monográficas de hipertensión pulmonar cuyo diagnóstico definitivo se estableció mediante cateterismo derecho. Análisis estadístico mediante el paquete estadístico SPSS 20 para OS X. Se recogieron de forma protocolizada datos clínicos basales, clase funcional (CF), síntomas iniciales y clasificación según Dana Point.

Resultados: Se evaluó a 35 pacientes con hipertensión pulmonar, siendo excluidos del seguimiento un total de 19, por etiologías atribuibles a grupo II un 29%, al grupo III un 14%, por HTP multifactorial un 14%, por exitus precoz un 22%, y por no detectarse HTP un 21%. Actualmente 5 que se encuentran en la actualidad por concluir estudio. Del total de 16 pacientes en seguimiento, la edad media (rango) es de 61 años (24-84), cuyo sexo predominante es mujer (14:2) y el tiempo de evolución de los pacientes que han precisado seguimiento de 24.3 meses. En cuanto a la clase funcional un 7% era Clase I, un 43% clase II, un 36% Clase III y un 14% Clase Funcional IV. Los síntomas guías están representados en su mayoría por la disnea, en segundo lugar los edemas, síncope, dolor torácico, hemoptisis y Raynaud. La etiología de la HAP fue 7% idiopática, 22% asociada a ETC, 7% asociada a cardiopatía congénitas, 7% a hipertensión portopulmonar y 50% pertenecen al grupo IV.

Discusión: La mayor parte de los pacientes con hipertensión pulmonar en nuestro medio son diagnosticados tras aparecer sintomatología secundaria, fundamentalmente disnea y edemas. Existe un escaso número de casos en clase funcional (CF) I. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica constituye la mitad de los casos de HTP diagnosticada en nuestro medio.

Conclusiones: 1.- La disnea y los edemas son el principal motivo de consulta.

2.- Hasta un 50% de nuestros pacientes se encuentran en CF III-IV.

3.- La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica constituye el 50% de los casos de HTP de nuestra.

¿NUEVA CAUSA DE PLEUROPERICARDITIS AGUDA?

Sánchez López, Purificación; Mirón Trigueros, Pedro; Barnosi Marín, Ana Celia; Cervantes Bonet, Beatriz.
Hospital Torrecárdenas. Almería.

Introducción y objetivos: La pleuropericarditis aguda es un síndrome clínico multicausal. Cuando no hay un agente etiológico claro, se cataloga como forma idiopática. Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de pleuropericarditis aguda sin filiar causa. Previamente se había realizado fotodepilación eléctrica sobre tórax, con posterior aplicación local de placas a baja temperatura. Éste último procedimiento tiene como finalidad minimi-

zar los posibles efectos secundarios (dolor, eritema, quemaduras...). Especulamos que la agresión física que supone esta hipotermia, pudiera ser una causa hasta ahora no descrita de pleuropericarditis.

Caso clínico: Varón de 36 años ingresado por pleuropericarditis aguda. Como únicos antecedentes personales de interés refiere la realización reciente de fotodepilación en pecho y espalda con posterior aplicación de placas frías sobre piel afectada. Exploración física sin hallazgos significativos salvo roce pericárdico e hipoventilación en bases pulmonares. Pruebas Complementarias: Análisis sanguíneo general normal (incluidos M. tumorales, ANA, ANCA y estudio genético para FMF). En TAC toraco-abdominal sólo destacan adenopatías mediastínicas no significativas con derrame pericárdico y pleural bilateral moderados. Hemocultivos y urocultivo negativos. Mantoux negativo. Serología infecciosa VIH, CMV, VEB, rickettsias y parvovirus negativos. Coxiella burnetti IgG-IgA-IgM negativos. Toracocentesis: Exudado. pH: 7.44. ANA y ADA negativos. Biopsia pleural con patrón inflamatorio. PET-TAC sin captación patológica. Evolución: Tras 3 meses de tratamiento antiinflamatorio, ecocardiograma y Rx tórax fuer! on normales.

Conclusión: Al no encontrar agente etiológico, se podría clasificar como forma idiopática. Pero nosotros contemplamos la posibilidad de que fuese secundario a la técnica depilatoria "epidermal cooling-devices". Apoya nuestra hipótesis la importante relación temporal entre la aplicación de medios muy fríos sobre el tórax y el inicio de la enfermedad. En la bibliografía revisada no hay descrito ningún caso de pleuropericarditis secundario a este procedimiento; tal vez porque aún sea una técnica novedosa, o si ha habido algún caso, se haya catalogado como causa idiopática.

OMALIZUMAB Y CHURG-STRAUSS

Aomar Millán, Ismael Francisco; Callejas Rubio; Jose Luis; Ríos Fernández, Raquel; Ortego Centeno, Norberto.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Objetivos del estudio: Analizar las características y evolución de dos pacientes diagnosticados de Churg-Strauss que recibieron tratamiento con omalizumab para el control del asma.

Material y métodos: Paciente 1: Varón de 67 años diagnosticado en 2008, con buena evolución de la vasculitis tras tratamiento inmunosupresor pero con persistencia del asma, IgE elevada (1.500 KU/l) y eosinofilia (18%-1.490/ μ l) precisando tratamiento con altas dosis de corticoides. En Diciembre de 2009 se inició omalizumab 150 mg/sc quincenal con una excelente respuesta, no presentando hasta la fecha ningún dato de vasculitis, con control del asma sin tratamiento esteroideo, descenso marcado de la IgE (271 KU/l) y sin eosinofilia.

Paciente 2: Mujer de 47 años diagnosticada en 2006, con múltiples agudizaciones asmáticas, precisando altas dosis de corticoides y salbutamol. En Mayo de 2011 se inició

tratamiento con omalizumab 150 mg/sc mensual con disminución drástica de las crisis asmáticas, permitiendo reducir la dosis de corticoides. Actualmente estable, sin datos de actividad de la vasculitis e IgE 149 KU/l (previa 471 KU/l) y eosinófilos normales.

Discusión: Omalizumab es un anticuerpo monoclonal frente a la IgE humana que inhibe la degranulación de mastocitos y basófilos, y reduce los eosinófilos tisulares y circulantes al inducir su apoptosis. Está indicado en el tratamiento del asma alérgica severa persistente con niveles elevados de IgE. En el Churg-Strauss existe mucha controversia. Hay autores que postulan su uso para el componente asmático y en las formas refractarias sin respuesta al tratamiento convencional, ya que la IgE podría participar en los mecanismos de eosinofilia periférica en estos pacientes. Otros afirman que puede desencadenar brotes de vasculitis, por efecto directo en el desarrollo del Churg-Strauss, o desmascarando "formas frustradas" de la enfermedad en pacientes asmáticos a los que se le reduce corticoterapia para iniciar omalizumab. Ninguno de nuestros pacientes presentó datos de vasculitis y sí mejoría del componente asmático tras un seguimiento medio de 29 y 11 meses respectivamente.

Conclusiones: Aunque existe controversia sobre el uso de omalizumab en el Churg-Strauss, pensamos que en casos seleccionados con asma grave corticodependiente puede ser una buena alternativa terapéutica

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON METOTREXATE EN LAS MANIFESTACIONES CUTANEO-ARTICULARES DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

González Ferrer R.¹, García Morales M.², Ruiz Campuzano M., Esteban Moreno M.A., Callejas Rubio J.L.², Ríos Fernández R.², Ortego Centeno N.².

¹ Servicio Medicina Interna. Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. ² Unidad de Enfermedades Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada.

Introducción: El tratamiento de las manifestaciones cutáneo-articulares de la enfermedad de Behçet (EB) se basa en medidas tópicas, colchicina y corticoides. En casos recidivantes o efectos secundarios adversos a estos fármacos, el tratamiento no está bien establecido. La evidencia científica de la eficacia del metotrexate (MTX) en este grupo de pacientes es escasa.

Objetivos del estudio: Evaluar la eficacia del MTX en el control de las manifestaciones cutáneo-articulares de la EB, así como, valorar su utilidad como fármaco ahorrador de corticoides.

Pacientes y métodos: estudio retrospectivo de 15 pacientes que reunían criterios del grupo internacional para el diagnóstico de la EB y que recibieron tratamiento con MTX por persistencia de la actividad de las manifestaciones cutáneo-articulares con tratamiento convencional. Las variables recogidas incluyeron edad, sexo, manifestaciones clínicas y tiempo de evolución de la enfermedad. La eficacia se determinó a partir de la valoración personal del paciente a partir del número de

aftas oro-genitales, número de brotes, intensidad del dolor, presencia o no de artritis y de lesiones cutáneas. Se determinó la dosis media de corticoides antes y después del tratamiento con MTX.

Resultados: El 93% de la población de estudio fueron mujeres (14/15) y la media de edad fue de 42 años, con un tiempo de evolución medio de 6 años. En la tabla 1 se recogen las manifestaciones clínicas que motivaron el uso de MTX, siendo las aftas orogenitales la causa más frecuente. Se consideró que la respuesta al MTX fue favorable en el 60% de los casos, con un descenso en la dosis media de prednisona por debajo de 5 mg/d.

Conclusiones: El MTX puede ser considerado una alternativa terapéutica para el control de las manifestaciones cutáneo-articulares e la EB resistentes a tratamiento convencional.

USO DE INTERNET EN PACIENTES CON LUPUS EN ANDALUCÍA

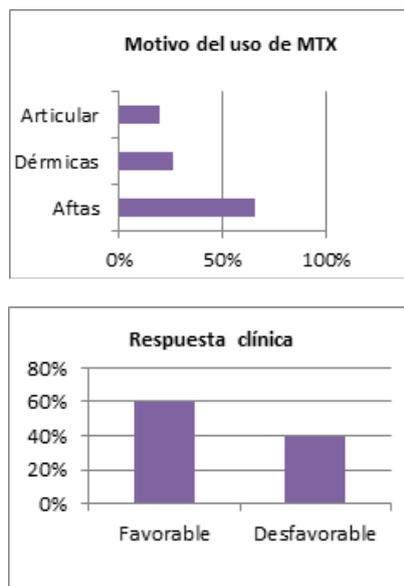
Callejas Rubio, José Luis ¹; Ríos Fernández, Raquel ¹; Bamosi Marín, Ana Celia ²; García Hernández, Francisco José ³; Gálvez López, Rubén ¹; Esteban Moreno, M^aÁngeles ²; Ruiz Campuzano, María ¹; Vargas Hitos, José Antonio ⁴; Camps García, María Teresa ⁵; González Nieto, José Antonio ⁶; Sánchez Román, Julio ³; Jiménez Alonso, Juan ⁴; de Ramón Garrido, Enrique ⁵; Ortego Centeno, Norberto ¹.

¹ Hospital San Cecilio, Hospital Torrecárdenas ², Hospital Virgen del Rocío ³, Hospital Virgen de las Nieves ⁴, Hospital Carlos Haya ⁵, Hospital Juan Ramón Jiménez ⁶.

Introducción: Internet se ha convertido en una herramienta de amplio uso para la información de los pacientes con distintos tipos de enfermedades en todo el mundo. En este sentido la información que tenemos sobre su uso en pacientes con Lupus es escasa. Nuestro objetivo es estudiar en un grupo de pacientes con Lupus procedentes del sur de España qué aptitudes y práctica tienen en el uso de Internet para encontrar información sobre su enfermedad.

Resultados: Incluimos a 150 pacientes atendidos en seis hospitales de Andalucía (Hospital San Cecilio, Hospital Torrecárdenas, Hospital Virgen del Rocío, Hospital Virgen de las Nieves, Hospital Carlos Haya y Hospital Juan Ramón Jiménez). Un total de 67.3% llevaban a cabo búsquedas en Internet. Predominaban las mujeres sobre los hombres (69.3% vs. 46.2%), el 81.8% pertenecía a una asociación (vs. 32.7%), y eran usuarios habituales de Internet el 80.2% (vs. 44.4%). El 37.5% de los pacientes pensaban que la información era poco o nada útil. La información obtenida producía un estado de incertidumbre y preocupación en el 58% de los respondedores y tranquilidad solo en un 27%. La mayoría de ellos preferían que la información fuera aportada por su médico (63.6%); el 33.9% consideraban que ambos tipos de información era complementaria y solo un 2.5% preferían la información de Internet. Al 85.3% les gustaría que su médico le facilitara la información sobre páginas web

Tabla 1



de calidad sobre su enfermedad.

Conclusiones: Los pacientes que con más frecuencia usan Internet cumplen mejor el tratamiento. Ya que en algunas ocasiones la información que tienen los pacientes es insuficiente, el colectivo médico debería colaborar en el desarrollo de páginas web de calidad que completen la información aportada.

FARMACOTERAPIA EN LAS GESTACIONES CON LUPUS

Ríos Fernández, Raquel ¹, Arévalo Reyes, Encarnación ², Vizcaino Martínez, Amelia ², Callejas Rubio, José Luis ¹, Barrios, Margarita ², Ortego Centeno, Norberto ¹, Cruz, Milagros ².

¹ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico San Cecilio; ² Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico San Cecilio.

Objetivo del estudio: Analizar los resultados maternos y perinatales de aplicación de un protocolo de farmacoterapia en las gestaciones con lupus.

Pacientes: 44 gestaciones en mujeres con lupus eritematoso sistémico, controlado el embarazo en el Hospital San Cecilio de Granada durante el año 2004 hasta mayo de 2012. Estudio observacional prospectivo.

Método: Protocolo de farmacoterapia en las gestaciones con lupus: todas las gestantes seguirán con el tratamiento de su proceso, salvo que los fármacos utilizados sean teratogénos o lesivos para el feto.- Tromboprolifaxis en gestantes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETE), o con trombofilia hereditaria y/o síndrome antifosfolípido, o si presentan asociación de 3 factores menores de riesgo de tromboembolismo o si tienen antecedentes de ≥ 2 abortos, individualizándose el caso. Se realiza estadística descriptiva mediante el Programa SPSS 15.00.

Resultados: 7 mujeres tenían antecedentes de ≥ 2 abortos, 5 presentaban síndrome

antifosfolípido asociado, 7 trombofilia hereditaria asociada y una antecedente de ETE. Los fármacos utilizados según protocolo han sido: AAS en 16 casos, HBPM en 5 casos. 22 gestantes tomaban previamente Hidroxicloroquina, 3 azatioprina y 15 corticoides, continuándolos durante el embarazo, aunque en los casos de brotes se reajustó la dosis. Las complicaciones del lupus fueron: 4 mujeres presentaron brotes de la enfermedad, uno de ellos grave que ocasionó muerte fetal y materna en la semana de gestación 26. Entre las complicaciones del embarazo se presentó 4 casos de hipertensión, ningún caso de agravamiento renal. Las complicaciones obstétricas presentadas han sido 1 caso de oligoamnios, 4 casos de metrorragia en 2 de ellos asociados a defectos de placentación.

Los resultados obstétricos y perinatales obtenidos han sido: 5 abortos (11,4%), 3 restricciones del crecimiento fetal (8,6%). Se ha producido una muerte fetal anteparto (2,3%). Todos los nacidos vivos presentaron un test de Apgar al minuto ≥ 6 con mediana de 9 y a los 5 minutos ≥ 7 con mediana de 10.

Conclusiones: Un seguimiento adecuado del embarazo por un equipo multidisciplinar y la utilización de protocolos asistenciales mejoran los resultados maternos y perinatales, sin obviar que el lupus es una enfermedad que convierte al embarazo en una situación de muy alto riesgo obstétrico.

HLA Y SUSCEPTIBILIDAD A ENFERMEDAD DE BEHÇET EN UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

Conde Jaldón Marta ¹, Montes Cano Marco Antonio ¹, Ortiz Fernández Lourdes ¹, García Lozano José Raúl ¹, Ortego Centeno Norberto ², Castillo Palma María Jesús ¹, Espinosa Garriga Gerard ³, González Gay Miguel Ángel ⁴, Bamosi Marín Ana Celia ⁵, Solans Roser ⁶, Fanlo Patricia ⁷, Camps Teresa ⁸, Casañeda Santos ⁹, Sánchez Burzón Juan ¹⁰, Vargas Sofía ¹¹, Martín Javier ¹¹, González Escribano María Francisca ¹.

¹ Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ² Hospital Clínico San Cecilio, Granada; ³ Hospital Clinic, Barcelona; ⁴ Hospital Marques de Valdecillas, Santander; ⁵ Hospital Torrecárdenas, Almería; ⁶ Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona; ⁷ Hospital Virgen del Camino, Pamplona; ⁸ Hospital Carlos Haya, Málaga; ⁹ Hospital de la Princesa, Madrid; ¹⁰ Hospital de Valme, Sevilla; ¹¹ Instituto de Parasitología y Biomedicina "López Neyra", Granada.

Objetivos del estudio: Estudiar la asociación de las regiones HLA-A y B con la enfermedad de Behçet.

Material y métodos: 221 pacientes (44% hombres) diagnosticados según los criterios del Grupo Internacional y 283 controles sanos (50% hombres). El genotipado de los loci HLA-A* y B* se realizó utilizando métodos de biología molecular (PCR-SSOP). La comparación de frecuencias se realizó mediante χ^2 .

Resultados: En el locus A se detectaron las siguientes especificidades de riesgo: A*24 (22.7% vs. 13.4%, $p=0.008$, OR=1.90, 95%CI 1.15-3.14), A*31 (7.6% vs. 3.5%,

$p=0.05$, $OR=2.24$, $95\%CI$ 0.92-5.29) y A^*66 (3.0% vs. 0.7%, $p=0.05$, $OR=4.39$, $95\%CI$ 0.77-44.79). En cuanto al locus B se confirmó una fuerte asociación con B^*51 (44% vs. 14.1%, $p=10^{-7}$, $OR=4.78$, $95\%CI$ 3.01-7.60) y además, la frecuencia de B^*57 era más alta en pacientes que en controles (13.0% vs. 3.5, $p=0.0001$, $OR=4.06$, $95\%CI$ 1.81-9.31). Al analizar el efecto combinado de ambos loci dividiendo a los pacientes en 4 grupos según la presencia o ausencia de las especificidades de riesgo ($A+B+$, $A+B-$, $A-B+$, $A-B-$), encontramos que los individuos $A+B-$ presentaban una frecuencia similar en pacientes y controles (13.5% vs. 14.5%, $p>0.05$) mientras que tanto los individuos $A-B+$ como $A+B+$ eran más frecuentes en el grupo de pacientes (36.3% vs. 14.8%, $p<10^{-7}$ y 17.0% vs. 4.0%, $p=0.004$ respectivamente) con ORs similares (3.27 y 3.32 respectivamente). Analizamos estos datos utilizando el programa Multifactor Dimensionality Reduction considerando 4 condiciones: HLA-A riesgo (A^*24 , A^*31 y A^*66), HLA-B riesgo (B^*51 y B^*57), HLA-A protector (A^*03) y HLA-B protector (B^*35 y B^*58). El mejor modelo de un factor HLA fue HLA-B riesgo. Sin embargo, 3 modelos diferentes de 2 factores HLA tenían resultados similares, los que incluían posibles efectos del locus A eran a) HLA-B riesgo/HLA-A protector donde el efecto protector de A sólo se manifestaría en el grupo que presenta alelos de riesgo HLA-B y b) HLA-B riesgo/HLA-A riesgo con contribución independiente, pero inferior de HLA-A a la enfermedad.

Conclusiones: Nuestros datos confirman una clara asociación del locus B con la enfermedad y sugieren un posible efecto independiente para el locus A en un modelo de alelos riesgo.

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA A LA ENFERMEDAD DE BEHÇET Y MARCADORES NO HLA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

Conde Jaldón Marta¹, Montes Cano Marco Antonio¹, Ortiz Fernández Lourdes¹, García Lozano José Raúl¹, Ortego Centeno Norberto², García Hernández José¹, Espinosa Garriga Gerard³, González Gay Miguel Ángel⁴, Barnosi Marín Ana Celia⁵, Solans Roser⁶, Fanlo Patricia⁷, Camps Teresa⁸, Casañeda Santos⁹, Sánchez Burzón Juan¹⁰, Vargas Sofía¹¹, Martín Javier¹¹, González Escribano María Francisca¹.

¹ Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ² Hospital Clínico San Cecilio, Granada; ³ Hospital Clinic, Barcelona; ⁴ Hospital Marques de Valdecillas, Santander; ⁵ Hospital Torrecárdenas, Almería; ⁶ Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona; ⁷ Hospital Virgen del Camino, Pamplona; ⁸ Hospital Carlos Haya, Málaga; ⁹ Hospital de la Princesa, Madrid; ¹⁰ Hospital de Valme, Sevilla; ¹¹ Instituto de Parasitología y Biomedicina "López Neyra", Granada.

Objetivos del estudio: Replicar la asociación de los loci: IL23R (1p31.3), IL10 (1q31-32), CPVL (7p14.3), TDRD7 (9q22.33), UBASH3B (11q24.1) y TDRD3 (13q21.2) con enfermedad de Behçet

Material y métodos: 221 pacientes (44% hombres) diagnosticados según los criterios

del Grupo Internacional y 283 controles sanos (50% hombres). El genotipado de los 11 SNPs estudiados en los 6 genes anteriormente relacionados se realizó mediante sondas TaqMan. Para la comparación de frecuencias se utilizó la χ^2 .

Resultados: Todos los polimorfismos estudiados cumplían la ley de Hardy-Weinberg. El poder estadístico para los SNPs incluidos oscilaba entre el 70% y el 80% para detectar una asociación con $p<0.05$ y OR de 1.4 o superior. La asociación más fuerte y consistente se detectó en el locus IL23R. Los 3 SNPs estudiados que se localizan a lo largo de 30.2 Kb del locus IL23R (Chr1:6742775..Chr1:67457975) resultaron asociados con la enfermedad: rs17375018 (G 0.76 en pacientes vs. 0.68 en controles, $p=0.009$, $OR=1.46$, $95\%CI$ 1.09-1.98), rs7517847 (T 0.68 en pacientes vs. 0.57 en controles, $p=0.0006$, $OR=1.60$, $95\%CI$ 1.22-2.10) y rs1343151 (G 0.68 en pacientes vs. 0.60 en controles, $p=0.009$, $OR=1.43$, $95\%CI$ 1.08-1.88).

Conclusiones: Nuestros datos confirman la asociación del locus IL23R con enfermedad de Behçet en nuestra población.

ANÁLISIS DEL EFECTO COMBINADO DE LOS FACTORES DE RIESGO HLA-B Y DEL GEN IL23R EN ENFERMEDAD DE BEHÇET

Conde Jaldón Marta¹, Montes Cano Marco Antonio¹, Ortiz Fernández Lourdes¹, García Lozano José Raúl¹, Ortego Centeno Norberto², González León Rocio¹, Espinosa Garriga Gerard³, González Gay Miguel Ángel⁴, Barnosi Marín Ana Celia⁵, Solans Roser⁶, Fanlo Patricia⁷, Camps Teresa⁸, Casañeda Santos⁹, Sánchez Burzón Juan¹⁰, Vargas Sofía¹¹, Martín Javier¹¹, González Escribano María Francisca¹.

¹ Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ² Hospital Clínico San Cecilio, Granada; ³ Hospital Clinic, Barcelona; ⁴ Hospital Marques de Valdecillas, Santander; ⁵ Hospital Torrecárdenas, Almería; ⁶ Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona; ⁷ Hospital Virgen del Camino, Pamplona; ⁸ Hospital Carlos Haya, Málaga; ⁹ Hospital de la Princesa, Madrid; ¹⁰ Hospital de Valme, Sevilla; ¹¹ Instituto de Parasitología y Biomedicina "López Neyra", Granada.

Objetivos del estudio: Investigar el modelo combinado de las 2 regiones genéticas de mayor asociación con la susceptibilidad a enfermedad de Behçet en nuestra población.

Material y métodos: 192 pacientes diagnosticados según los criterios del Grupo Internacional y 276 controles sanos genotipados en el locus HLA-B* utilizando métodos de biología molecular (PCR-SSOP) y en el rs7517847 de IL23R mediante sondas TaqMan. La comparación de frecuencias se realizó mediante χ^2 .

Resultados: Los pacientes y los controles se dividieron en 4 grupos en función de la presencia o ausencia de los factores de riesgo HLA-B (B^*51 y B^*57) e IL23R (rs7517847-TT). La presencia simultánea de los factores HLA-B/IL23R de riesgo era significativamente más frecuente entre los pacientes (27.6% vs. 6.9%, $p<10^{-7}$, $OR=5.16$, $95\%CI$ 2.84-9.43). Los factores de riesgo HLA-B eran

más frecuentes en el grupo de pacientes también en ausencia del factor IL23R de riesgo (26.0% vs. 10.9%, $p=1.8 \times 10^{-5}$, $OR=2.89$, $95\%CI$ 1.71-4.90). Sin embargo, en ausencia de factores de riesgo HLA-B, la frecuencia de rs7517847-TT era similar al grupo de pacientes y controles (19.3% vs. 24.3%, $p>0.05$). Finalmente, la frecuencia de individuos que no presentaban ninguno de los factores de riesgo era inferior en el grupo de pacientes comparado con los controles (27.1% vs. 58.0%, $p<10^{-7}$, $OR=0.27$, $95\%CI$ 0.18-0.41).

Conclusiones: Nuestros datos sugieren que el efecto de IL23R en la susceptibilidad a la enfermedad de Behçet está condicionado a la presencia de factores de riesgo HLA-B.

ANETODERMA COMO PRESENTACIÓN DE PROBABLE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS

Díaz Pérez, Catalina; Cachay Osorio, Hortencia; Camacho Molina, Alejandra; Bermejo Vázquez, Susana; Martín Suárez, Ignacio Javier; Aguayo Canela, Mariano.

Hospital Juan Ramón Jiménez., Huelva.

Anetoderma es una enfermedad cutánea rara, de causa desconocida, que se caracteriza por pérdida de fibras elásticas de la piel. Se asocia en un pequeño porcentaje(2%) con Síndrome Antifosfolípidos (SAF), siendo descrita por primera vez dicha asociación en 1990 por Hodak. Se presenta un caso clínico que trata sobre una paciente de 30 años, con los siguientes antecedentes personales a destacar, fumadora de 20 cigarrillos/día, dos hijos (uno de ellos fallecido a los 2 años de edad) y un aborto. Refiere que desde hace dos años aproximadamente presenta lesiones cutáneas (máculas hipopigmentadas sobreelevadas)de aparición progresiva en brazos, abdomen y espalda. Valorada por Dermatología, se realiza biopsia, siendo la anatomía patológica compatible con ANETODERMA. A la exploración física además de las lesiones cutáneas, se evidencia marcado livedo reticularis en ambos miembros inferiores. Dado la posibilidad de asociación de anetoderma con enfermedad sistémica, se solicita analítica, con positividad para Anticuerpo (Ac) lúpico y Ac cardiolipinas IgG (Título 95 UGPL/mL), con serie roja, y plaquetas normales. En principio no podemos establecer diagnóstico de SAF, pero dada las características de la paciente, positividad de anticuerpos, presencia de ! livedo reticularis y rápida progresión lesiones cutáneas, iniciamos tratamiento con hidroxycloquina y ácido acetilsalicílico, continuando con posteriores revisiones en consulta.

ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS EN UNA SERIE DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

I. Porras Antras, A. León Guisado, R. González León, E. Montero Mateos, J. López Haldón, M. Artero González, F. García Hernández, M.J. Castillo Palma.

Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Objetivos del estudio: Describir la prevalencia y tipos de alteraciones ecocardiográficas en una serie de pacientes diagnosticados de lupus eritematoso sistémico (LES).

Material y métodos: Estudio descriptivo basado en la valoración de los ecocardiogramas realizados en una cohorte de pacientes diagnosticados de LES (criterios ARA) y controlados en una Unidad especializada en enfermedades sistémicas autoinmunes de un hospital andaluz de tercer nivel.

Resultados: Se valoró a 387 pacientes, en su mayoría dentro de un programa sistemático de cribaje de hipertensión pulmonar. Se encontraron alteraciones ecocardiográficas en 125 pacientes (37,3%):

1.- Valvulopatía mitral en 38 (9.8%) con insuficiencia en 35 (9%, ligera en 27 -77.1%- y moderada en 8 -22.9%-) y estenosis en 3 (0.8%, ligera en 1 -33.3%- y moderada en 2 -66.7%-).

2.- Valvulopatía aórtica en 30 (7.7%) con insuficiencia en 21 (5.4%, ligera 15 -71.5%-, moderada en 5 -23.8%- y grave en 1 -4.7%-) y estenosis en 9 (2.3%, ligera en 4 -44.4% y moderada en 5 -55.6%--).

3.- Insuficiencia tricuspídea en 37 pacientes (9.5%, ligera en 32, moderada en 3 y grave en 2). La insuficiencia tricuspídea se asoció a presión arterial pulmonar sistólica elevada sólo en 19 casos (2,6 %).

4.- Disfunción diastólica de ventrículo izquierdo (VI) en 27 (7%), ligera en todos.

5.- Derrame pericárdico en 19 (4.9%), ligero en 16 (84.2%) y moderado en 3 (15.8%).

6.- Otras alteraciones menos frecuentes: dilatación auricular en 7 (1.8%, izquierda en 6 -85.7%- y derecha en 1 -14.3%--), aneurisma del septum interauricular en 4 (1%), hipertrofia de (VI) en 3 (0.8%), disfunción sistólica del VI en 2 (0.5%), prolapso de la válvula mitral en 1 (0.2%) y alteraciones de la contractilidad segmentaria compatibles con miocardiopatía isquémica en uno.

Discusión: Se trata de un estudio transversal, no una evaluación evolutiva, de una serie de pacientes con LES con motivo de cribaje de hipertensión pulmonar. La frecuencia observada de alteraciones ecocardiográficas (37,3 %) es inferior a la publicada en otras series (en las que oscila entre un 40 y 55 %). Coincidimos con otros autores en una mayor frecuencia relativa de alteraciones valvulares. En cuanto a la afectación pericárdica, la baja frecuencia observada (4,9%) se debe, como ya hemos expresado, a que la mayoría de los pacientes valorados estaban en fase inactiva o poco activa de su enfermedad (en la valoración global de nuestra serie de 854 pacientes con LES, la frecuencia observada de pericarditis, en cualquier momento de la evolución, fue de alrededor del 20%, en el rango bajo de lo publicado: 20-40 %).

Conclusiones: El estudio ecocardiográfico sistemático permitió detectar una prevalencia elevada de alteraciones entre pacientes con LES. 2.- La alteración más frecuente fue la disfunción valvular, tanto del lado izquierdo como tricuspídea.

SARCOIDOSIS CARDIACA (SARC): REVISION EN UNA COHORTE DE 122 PACIENTES CON SARCOIDOSIS (SAR)

Enrique Montero Matéos¹, F. García Hdez¹, R. González León¹, A. Ortiz De Tena³, M. Serrano Gotarredonda², M. Baturone Castillo⁴, E. Chinchilla¹, M.J. Castillo Palma¹.
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla: ¹ M.Interna (Gr.Invest.CTS-279: COLAGENOSIS), ³ Med. Nuclear, ² Radiodiagnóstico.

Objetivos del estudio: Valorar la frecuencia de SARC en una serie de pacientes con SAR seguida en una Unidad de Enfermedades Sistémicas de un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: Se analizaron los datos recogidos según protocolo preestablecido de 122 pacientes diagnosticados de SAR con especial atención a las manifestaciones cardíacas empleando, cuando se consideró justificado, valoración radiológica, electrocardiografía (EKG), ecocardiografía transtorácica (ECGTT), resonancia magnética cardíaca (RMC) o tomografía cardíaca con emisión de positrones (PETC).

Resultados: Se comprobó participación cardíaca clínicamente significativa en 5 de 122 pacientes (4%): derrame pericárdico en 2 mujeres, episodios recidivantes de taquicardia ventricular (en el único hombre) y grave infiltración miocárdica en la tercera mujer. El 5º caso, fue el de una mujer con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en la que coexistía una SAR, una esclerodermia, radioterapia torácica por cáncer de mama y trombosis en territorio de cava superior, por lo que es difícil discernir el papel exacto de la SAR en su HAP; falleció en la evolución de su HAP. El cuadro clínico fue leve en los otros tres primeros casos (no se encontraron alteraciones morfológicas ni funcionales miocárdicas en EKG-ECGTT y respondieron favorablemente a glucocorticoides sin nuevas recidivas) y de mayor gravedad en la paciente restante, de 38 años, que describimos en detalle: estaba en seguimiento desde 2000 tras esplenectomía (se diagnóstico de SAR ganglionar y hepatoesplénica). Se mantuvo sin tratamiento y asintomática hasta julio 2010: consulta por palpitaciones con EKG similar a los previos (Q y T negativa en cara inferior). EKG de esfuerzo: detección precoz por extrasistolia ventricular politópica predominantemente un mismo foco. Holter cardíaco: extrasistolia ventricular polimórfica. ECGTT: cavidades no dilatadas, engrosamiento infero-posterior, refringente, de 2,5 cm2, ligero retraso de contractilidad-discinesia de segmento basal de ventrículo derecho. RMC: ligera dilatación de ventrículo izquierdo (VI); adelgazamiento-acinesia en septum medio-ápex; FEVI 49%; en secuencias tardías se aprecia gadolinio intramiocárdico en septum medial y ápex. Ventriculografía de reposo: FEVI 48%, con disfunción diastólica-hipoquinesia inferoseptal e inferior. PETC: distribución irregular de la FDG, con captación intensa infero-posterior. Estudio de

perfusión miocárdica negativo. Por sospecha de SARC y persistencia de palpitaciones y dolor torácico se trata con bolos (3 días) de 1g de metilprednisolona seguidos de deflazacor 60 mg/24h y seis bolos mensuales de ciclofosfamida (CF) de 750 mg. Actualmente se encuentra asintomática y en las pruebas de control se observa una mejoría anatómica y funcional significativa aunque persiste una zona de fibrosis en cara inferior.

Discusión: La SARC (más frecuente en mujeres en su 4ª década) representa el 5-10% de casos de SAR; sólo el 5% presenta síntomas. Las arritmias y la disfunción de VI son orientadoras. Puede manifestarse como bloqueo cardíaco completo, arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, HAP y aneurismas ventriculares. La RMC con contraste de gadolinio y la PETC suponen un gran avance para el diagnóstico y evaluación pronóstica. El diagnóstico de SARC constituye indicación para tratamiento precoz con glucocorticoides e inmunosupresores (dado el elevado riesgo, comprobado, de muerte súbita).

Conclusiones: La SARC, complicación infrecuente de la SAR, es un proceso potencialmente grave pero con altas posibilidades de respuesta al tratamiento.

IDENTIFICACIÓN DE HAPLOTIPOS DEL GEN HAVCR1 ASOCIADOS CON LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DE ARNM Y SUSCEPTIBILIDAD A ENFERMEDADES AUTOINMUNES IDENTIFICACIÓN DE HAPLOTIPOS DEL GEN HAVCR1 ASOCIADOS CON LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DE ARNM Y SUSCEPTIBILIDAD A ENFERMED

A. León Guisado¹, C. Abad Molina², R. González León¹, I. Porras Antras¹, C. Ocaña Medina¹, N. Ortego Centeno³, A. García López⁴, M. Castillo Palma¹.

¹ Med.Interna (Gr.Invest.CTS-279: COLAGENOSIS), ² Servicio de Inmunología/Instituto de Biomedicina, ⁴ Servicio Reumatología. Hospital Virgen del Rocío (Sevilla). ³ Servicio Medicina Interna. Hospital De Especialidades San Cecilio. Granada.

Objetivos del estudio: 1.- Definir haplotipos en el gen HAVCR1 teniendo en cuenta tanto los SNPs incluidos en el Proyecto HapMap como otras variantes estructurales en el exón 4.

2.- Investigar la posible relación entre esos haplotipos y los niveles de expresión de mRNA.

3.- Estudiar la posible asociación de este gen con la susceptibilidad a artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES).

Material y métodos: 1.- Definición de haplotipos.- Se utilizó DNAs de 320 donantes de médula ósea. Se genotiparon 5 tag SNPs (región de 22.5 kb) con sondas TaqMan y 3 variantes Ins/Del en el exón 4. Se

estimó el cálculo de frecuencias haplotípicas (Haploview 4.0)

2.- expresión de mRNA: Se estudiaron 115 muestras de donantes. Para los niveles de mRNA del HAVCR1 se utilizó el ensayo TaqMan. Se analizó la comparación de los niveles de expresión de los diferentes genotipos mediante el test de Kruskal-Wallis.

3.- Estudio de Asociación: Comparación de la distribución de frecuencias genotípicas mediante el test Chi2 de Pearson entre 267 pacientes con LES y 332 con AR (criterios de la ACR,) frente a 320 donantes del grupo control.

Resultados: 1.- Definimos cuatro haplotipos mayoritarios en nuestra población. Los dos más frecuentes (haplotipos A y B) portaban las mismas variantes Ins/Del en el exón 4 con combinaciones distintas de los SNPs (Figura 1).

2.- El genotipo B/B presentaba niveles de expresión de mRNA mas elevada (Test de Kruskal-Wallis B/B vs. B/X+X/X p=0.0001 (figura 2).

3.- La frecuencia del genotipo B/B se encontró significativamente aumentada en los pacientes con AR con respecto a los controles.

Discusión: El principal hallazgo de este estudio es la identificación de un "fenotipo de expresión" del gen humano HAVCR1. Se comprueba que los mayores niveles de expresión de RNAm estan relacionados con los SNPs y no con las variantes del exón 4.

Conclusiones: 1.- Hemos definido 4 haplotipos mayoritarios del gen HAVCR1 en nuestra población considerando tanto polimorfismos en el exón 4 como haplotipos formados por SNPs.

2.- Uno de esos haplotipos es el mayor productor de ARNm; por lo tanto, hemos podido definir un "fenotipo de expresión génica".

3.- Las diferencias en los niveles de ARNm no dependen de los polimorfismos del exón 4.

4.- Estos resultados sugieren asociación del gen HAVCR1 con enfermedades autoinmunes.

HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

I. Porras Antrás¹, R. González-León¹, A. León Guisado¹, F. López Pardo², M. Artero González¹, C. Ocaña Medina¹, F. García Hernández¹, M. Castillo Palma¹.

¹ M.Interna(Gr.Invest.CTS-279: COLAGENOSIS), ² Cardiología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Resultados: Se valoró a 149 pacientes, en su mayoría dentro de un programa sistemático de cribaje de hipertensión pulmonar. Se encontraron alteraciones en 112 (75,1%): 1) Insuficiencia tricuspídea en 75 (50,3%, ligera en el 86'6%), con elevación de la presión arterial pulmonar sistólica en 43 (57,3%) y dilatación de cavidades derechas en 11 (14,7%). 2) Hipertrofia de ventrículo izquierdo en 40 pacientes (26'8%, ligera en 36 -90%- y moderada en 4 -10%). 3) Disfunción diastólica en 36 pacientes (24'2%), ligera en todos menos 1.3). 4) Valvulopatía aórtica en 22

pacientes (14'8%) con insuficiencia en 18 (12'1%, ligera 16 -88'9%- y moderada en 2 -11'1%-) y estenosis en 4 (2'7%, ligera en todos). 5) Valvulopatía mitral en 19 pacientes (12'7%) con insuficiencia en 18 (12'1%, ligera en 15 -83'3%- y moderada en 3 -16'7%-) y estenosis en 1 (0'6%). 5) Derrame pericárdico en 9 pacientes (6%), ligero en 8 (88'9%) y moderado en 1. 6). Otras alteraciones: dilatación de aurícula izquierda en 15 pacientes (10'1%), disfunción sistólica del VI en 1 (0'7%).

Discusión: Los estudios ecocardiográficos en pacientes con esclerodermia se han centrado en la detección de alteraciones de la función sistólica y diastólica y el cribaje de hipertensión pulmonar (HP) y han puesto de manifiesto su alta prevalencia. En el trabajo que se presenta también se detecta una prevalencia elevada de alteraciones valvulares y derrame pericárdico.

Conclusiones: 1.- Mediante estudio ecocardiográfico sistemático, se encontró una prevalencia muy elevada de alteraciones entre pacientes con esclerodermia.

2.- La alteración más frecuente fue la disfunción valvular, sobre todo tricuspídea, con o sin elevación subyacente de la presión arterial pulmonar.

3.- Elevada prevalencia de disfunción diastólica y otros datos frecuentemente asociados, como hipertrofia del ventrículo izquierdo y dilatación de la aurícula izquierda.

SISTEMA MELATONINÉRGICO EN CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: RELACIÓN CON ACTIVIDAD INFLAMATORIA

A. León Guisado¹, P. Medrano Campillo², R. González León¹, F. García Hernández¹, M. Artero González¹, E. Montero Mateos¹, C. Ocaña Medina¹, M.J. Castillo Palma¹.

¹ Med.Interna (Gr.Invest.CTS-279: COLAGENOSIS), ² Serv.de Bioquímica Clínica. Inst.de Biomedicina. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Objetivos del estudio: Valorar los procesos de biosíntesis de la melatonina y sus receptores en células mononucleares de sangre periférica (CMSP), así como sus implicaciones en la respuesta inflamatoria de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), mediante el análisis de la expresión génica de citoquinas efectoras.

Material y métodos: Analizamos la expresión génica de la Hidroxiindo-O- metiltransferasa (HIOMT), receptores de membrana de melatonina de tipo 2 (MT2) y la correlación HIOMT/ IFN- gamma en CMSP de 34 pacientes con LES y 10 controles, mediante RT-PCR a tiempo real, usando como detector de fluorescencia al agente intercalante inespecifico Sybrgreen® y el equipo de PCR a tiempo real LightCycler® 480, Roche.

Resultados: Disminucion significativa del 50% en la expresión de la HIOMT(0,5054 RI:0,1714- 0,8153; Fig1), así como un aumento en la expresión de los MT2 (1,584; RI:0,7380-3,318; Fig 2) de pacientes con

respecto a los controles. Estos resultados sugieren síntesis de melatonina en las células T y su acción podría ser distinta en los pacientes con LES. Además se comprueba un aumento significativo en la expresión de IFN-gamma en CMSP en pacientes con LES(2,151 RI:0,8162-6,624; Fig 3), y una importante correlación inversa entre la expresión de IFN- gamma y la de HIOMT de pacientes con LES con respecto a los controles.

Discusión: La disminución de la expresión de la HIOMT y el aumento en la expresión de los MT2 en pacientes con respecto a los controles sugiere la síntesis de melatonina en las células T y su acción podría ser distinta en ambas poblaciones.

Conclusiones: La relación entre una menor expresión de HIOMT y una mayor expresión de MT2 en las CMSP de pacientes con LES, podría explicarse como un efecto regulador (feedback positivo) que ocurre en las CMSP para compensar la disminución en la síntesis de melatonina endógena. Además, la correlación inversa entre la HIOMT e IFN-gamma en los pacientes con LES, apoya el papel de la melatonina sintetizada por las CMSP sobre la regulación de la respuesta inflamatoria inducida por IFN-gamma.

EXPRESIÓN DE MICRORNAS. PATRÓN OBSERVADO EN CÉLULAS CD19 DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

A. León Guisado¹, R. Martínez Ramos², R. González León¹, C. Ocaña Medina¹, C. González Pulido¹, M. Artero Gonzalez¹, M. Castillo Palma¹.

¹ Med.Interna (Gr.Invest.CTS-279: COLAGENOSIS), ² Serv.de Inmunología/Instituto Biomedicina de Sevilla (IBIS). Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Objetivos del estudio: Determinar el patrón de expresión de microRNA en células B CD19+ de sangre periférica en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

Material y métodos: 1.- SCREENING: El cDNA se sintetizó con sistema Multiplex RT y el análisis de expresión se realizó mediante Real-Time PCR con las tarjetas microfluidicas TaqMan® Low Density Array A Human MicroRNA Panel v2.0 que incluyen 384 miRNA. El análisis estadístico se realizó con Test Wilcoxon (StatMainer® software). Como controles internos se utilizaron RNU44 y U6. Se utilizaron 12 muestras: 7 pts con LES asintomáticos y 5 controles sanos. Las células BCD19+ se aislaron partir de sangre periférica mediante micropartículas magnéticas conjugadas con anti-CD19 RNA (miRNeasy Mini Kit): RNAm y RNA < 200 nucleótido.

2.- VALIDACIÓN: mediante qRT-PCR de miRNA 10 a, miRNA 31 y miRNA 345. Control interno MammU6; Análisis estadístico con Test Mann Whitney (Grabad Quick-Calcs). Se utilizaron 83 muestras; 46 pacientes LES (de SLEDAI).

Resultados: Se observaron diferencias significativas en la expresión de los microRNAs miR-345, miR-346, miR-501-3p, miR-10a y miR-31 entre pacientes con LES y controles sanos.

Discusiones: El perfil de expresión diferente de miRNA en células CD19 entre pacientes y controles, permite especular el papel potencial de los mi-RNA como biomarcadores y elementos patogénicos del LES y abre una nueva vía de investigación en dianas terapéuticas.

Conclusiones: 1.- Las células CD19+ en pacientes con LES presentan un perfil de expresión de miRNA diferente frente a controles.

2.- En pacientes con LES existe una menor expresión de miR-10a y miR-345 en comparación con los controles.

SARCOIDOSIS. DATOS CLÍNICOS EPIDEMIOLÓGICOS DE UNA COHORTE DE 122 PACIENTES

E. Montero Mateos, C.Ocaña Medina, A. León Guisado, R. González León, F. García Hernández, I. Porras Antrás, M. Castillo Palma. Med.Interna (Gr.Invest.CTS-279: COLAGENOSIS), Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Objetivos del estudio: Analizar los datos clínico-epidemiológicos de una cohorte de pacientes (pts) diagnosticados de sarcoidosis (SAR) una Unidad de Enfermedades Sistémicas de un hospital de 3º nivel.

Material y métodos: Se analizaron datos recogidos según protocolo preestablecido de 122 pts diagnosticados de SAR (cuadro clínico-radiológico, histología y evolución compatibles, y exclusión razonable de otros procesos granulomatosos). Análisis estadístico: prueba ji-2 y t de Student (variables dicotómicas y continuas).

Resultados: De los 122 pts 41 (33,6%) eran hombres; la edad media al diagnóstico fue de 40 años. Tres pts (2,4%) tenían antecedentes familiares de SAR; 32 (26,2%) de tabaquismo, 25 (20,5%) alérgicos (15 de ellos asmáticos [12,3%]), 17 (14%) diabetes mellitus, 27 (22%) hipertensión arterial y 6 (5%) tuberculosis. Formas de inicio: agudas en 46 (37,1%) y silente en 70 (57,3%). Patología asociada en 24 (19,6%): en 8 (36,3%) tiroidea; en 2 (1,63%), púrpura trombocitopénica idiopática, psoriasis, artritis reumatoide o inmunodeficiencia común variable (IDCV); en 1 (0,8%) nefropatía IgA, polimiositis, vitíligo, colangitis esclerosante, espondilitis anquilosante o gammapatía monoclonal. Clínica inicial: cutánea 36 (29,5%), pulmonar 29 (23,7%), articular 16 (13,1%), ganglionar 11 (9%), hallazgo radiológico 10 (8%), general 9 (7,3%), ocular 6 (5%), hepatoesplenomegalia 5 (4%), neurológica 4 (3,2%), muscular 2 (1,63%) y nódulo laríngeo o pólipos nasal en 1 (0,8%). Afectación pulmonar radiológica en 113 (92,6%) [estadio I 43 (35,2%), II 56 (46%), IIIA 10 (8,1%), IIIB 4 (3,2%)], fibrosis pulmonar en 66 (54%) y nódulos pulmonares en 54 (44,2%). Se constató disnea en 43 (35%), y CVF <70% en 12 (10%). Repercusión visceral extratorácica: articular 70 (58%), cutánea 53 (44%), hepática 51 (42%), esplenomegalia 37 (30,3%), adenopatías periféricas 36 (29,5%), hepatomegalia 32 (26,2%), neurológica 22 (18%), nefropatía 18 (14,7%), síndrome seco 10 (8%), sielomegalia 8 (6,5%). La afectación cardíaca se constató en 5 (4%) y será considerada en

otra comunicación. Biopsias realizadas: 110 (90%). ECA elevada en 73 (59,8%): Evolución favorable en 88 (73,3%), crónica en 24; fallecimiento en 2 (LMP e hipertensión arterial pulmonar [HAP]+esclerodermia). Tratamientos: glucocorticoides (GCC) en 86 (70%); antipalúdicos 2, dapsona 1, metotrexato 3, ciclofosfamida 6, azatioprina 2, micofenolato 1, ciclosporina 8, adalimumab 2, etanercept 1.

Discusiones: La distribución por sexos es semejante aunque la edad de comienzo fue ligeramente mayor que lo comunicado. Aunque se describe mayor frecuencia de sarcoidosis en no fumadores, la prevalencia de tabaquismo es idéntica a la de la población española. Encontramos una frecuencia elevada de atopia (en los límites altos de lo comunicado en la población española) y de afectación extrapulmonar, especialmente como cuadros de inicio. Comunicamos un caso de LMP independiente de tratamiento inmunosupresor, circunstancia ya descrita aunque excepcionalmente en individuos con SAR. La respuesta al tratamiento fue favorable en la mayoría de los casos. La mortalidad (baja) se asoció a circunstancias excepcionales (HTP y LMP).

Conclusiones: Las características de nuestra serie son semejantes, aunque con matices, a las de otras publicadas. La participación extrapulmonar fue muy frecuente.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR E HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA. SUPERVIVENCIA EN LA ÚLTIMA DÉCADA. REGISTRO ESPAÑOL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

R. González León¹, P. Escribano-Subías², I. Blanco Vich³, M. López Meseguer⁴, C. Jiménez López-Guarch², A. Román Broto⁴, P. Morales Martín⁵, M. Castillo Palma¹.

Med.Interna (Gr.Invest.CTS-279: COLAGENOSIS), Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. ²Cardiología. Hospital Universitario 12 De Octubre. Madrid.

Objetivos del estudio: Analizar prevalencia, incidencia, tratamiento y supervivencia de pacientes (pts) con hipertensión arterial pulmonar (HAP) e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) incluidos en el REHAP.

Material y métodos: Análisis de los datos de pts adultos (>14 años), de 31 centros, diagnosticados de HAP o de HPTEC confirmado por cateterismo cardíaco derecho, reclutados entre julio de 2007 y junio de 2008, incluyendo variables demográficas, funcionales, hemodinámicas y de seguimiento.

Resultados: Del total de 1028 pts, 861 (prevalentes) estaban diagnosticados antes de 2007; el resto, 167, fueron incidentales. La etiología de la HAP (866 pts) fue: idiopática (HAPI; 30%), asociada a enfermedad del tejido conectivo (ETC, 15%), cardiopatía congénita (16%), infección VIH (5%); hipertensión portal (HTP, 6%), síndrome de acetato tóxico (SAT, 3%) y enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO, 1,5%). El resto (162 pts) fue HPTEC. En el momento del diagnóstico, la clase funcional (CF) fue III-IV, en el 70%.

Los pts con HPTEC eran ($p < 0,05$) mayores (60 ± 15 vs 45 ± 17 años), con mayor proporción de varones ($42/58\%$ vs $23/77\%$), peor capacidad de esfuerzo (prueba de la marcha de 6 minutos 317 ± 110 vs 363 ± 120 metros), PAPm más baja (48 ± 13 vs 54 ± 16 mmHg) y menor índice cardíaco (IC; $2,3 \pm 0,6$ vs $2,6 \pm 0,9$ l/min/m²) que los pts con HAP. En el análisis multivariante (grupo total), los predictores independientes de mortalidad fueron sexo masculino [HR 1,38 (CI 1,03-1,83); p 0,03], presión de aurícula derecha (HR 1,30 (CI 1,15-1,57); $p < 0,001$) el IC [HR 0,61 (CI 0,51-0,75); $p < 0,001$]. La prevalencia mínima es de 16 casos/millón de habitantes adultos (MHA) para la HAP y de 3,2/MHA para la HPTEC. La incidencia mínima para la HP fue de 4,6 casos/MHA/año (HAP= 3,7; HPTEC= 0,9 casos/MHA/año). La supervivencia de todo el grupo, a 1, 3 y 5 años fue de 87, 75 y 65%, respectivamente. La supervivencia fue peor en a ETC ($p=0,003$), HTP ($p < 0,001$) y EPVO ($p=0,001$) que en la HAPI.

Discusiones: Comprobamos datos epidemiológicos, evolutivos y de supervivencia similares a otros registros, aumento significativo de supervivencia con las actuales estrategias de tratamiento y la aplicabilidad de las nuevas ecuaciones de predicción de supervivencia.

Conclusiones: El nuestro es el primer registro que proporciona datos epidemiológicos relativos a pts con HPTEC: estos pts son de mayor edad y se diagnostican en fases más avanzadas de HP.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR IDIOPÁTICA (HAPI) O ASOCIADA A CONECTIVOPATÍAS (HAPAC). DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL (REHAP)

R. González León¹, V. Egarbide Arberas², P. Escribano-Subías³, I. Blanco Vich⁴, M. López Meseguer⁵, C. Jiménez López-Guarch⁶, A. Román Broto⁵, M. Castillo Palma¹.

Med.Interna (Gr.Invest.CTS-279: COLAGENOSIS), Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ² M.Interna H.U. de Cruces. Baracaldo. Vizcaya; ³ Cardiología. H. U. 12 De Octubre, Madrid; ⁴ Neumología. Centre Sociosanitari H. Clínic i Provincial de Barcelona; ⁵ Neumología. Centre Sociosanitari Sant Jordi De La Vall D'hebron, Barcelona; ⁶ Neumología. H.U. La Fe, Valencia.

Objetivos del estudio: Valorar las diferencias etiológicas, clínicas, hemodinámicas y evolutivas entre pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática (HAPI) y asociada a conectivopatías (HAPAC).

Material y métodos: Los datos se extrajeron del Registro Español de HAP (REHAP), en el que colaboran 31 hospitales españoles. La comparación de variables se analizaron mediante prueba de ji-cuadrado (dicotómicas) y t de Student (continuas). El cálculo independiente de supervivencia se realizó mediante prueba de Kaplan-Meier y la comparación entre grupos mediante log-rank. Resultados: Se estudiaron 634 pa-

cientes con HAP confirmada mediante cateterismo cardiaco derecho (402 con HAPI; 232 con HAPAC). Las conectivopatías asociadas, en estos últimos, fueron esclerodermia (67%), lupus eritematoso (15%), artritis reumatoide (2.6%) y otras (15%). Los del primer grupo (HAPI) fueron más jóvenes (48±18 vs 57±15 años; $p<0.001$) con predominio de varones (29% vs 12%; $p<0.001$), y, básicamente, con un recorrido mayor en la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M; 381±115 vs 329±117 metros; $p<0.001$) y una presión arterial pulmonar (PAP) sistólica (PAPs) mediante ecocardiografía más elevada (82±21 vs 76±23 mm Hg; $p<0.001$), sin diferencias significativas en clase funcional (CF). En cuanto a características hemodinámicas, los pacientes con HAPI presentaron unos valores más elevados de PAP media (PAPm; 53±15 vs 44±13 mm Hg) y de resistencia vascular pulmonar (RVP 13±6.8 vs 10±5.6 UW; $p<0.001$) y un mayor porcentaje de respuesta al test vasodilatador (29% vs 17%; $p=0.004$); no hubo diferencias en cuanto a presión capilar (PCP) ni a presión en aurícula derecha (PAD). Los pacientes con HAPAC presentaron un mayor deterioro de los parámetros del estudio funcional respiratorio. En ellos, fue más frecuente el uso de antagonistas de receptores de endotelina (ERAs; 52% vs 38%; $p<0.001$); no hubo diferencias en cuanto a otros fármacos ni de forma aislada ni en combinación. La supervivencia de los pacientes con HAPI fue más favorable a 1, 2, 3, 4 y 5 años: 90%-84%-78%-74%-69% vs 84%-75%-64%-58%-48% ($p<0.001$).

Discusiones: Los pacientes con HAPAC se han considerado de peor pronóstico que los afectos de HAPI. En la serie que valoramos, pese a tratarse de individuos más jóvenes, con unos valores hemodinámicos basales (PAPm y RVP) más favorables, una clase funcional semejante y un régimen terapéutico análogo, la capacidad de esfuerzo (PM6M) y la supervivencia es claramente inferior en pacientes con HAPAC. De acuerdo con trabajos recientes, la existencia de una conectivopatía subyacente debe considerarse como un factor de mal pronóstico y se aconseja incrementar la precocidad y la intensidad de los tratamientos en pacientes con HAPAC.

Conclusiones: En el Registro REHAP, los pacientes con HAPAC, a pesar de un deterioro hemodinámico menor que el de los pacientes con HAPI presentan un pronóstico más desfavorable.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CON MANIFESTACIONES ABDOMINALES EN EL ÁREA HOSPITALARIA JUAN RAMÓN JIMÉNEZ

Díaz Pérez, Catalina; Bermejo Vázquez, Susana; Camacho Molina, Alejandra; Cachay Osorio, Hortencia; Martín Suárez, Ignancio Javier. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Introducción: El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por trombosis recurrentes, manifestaciones obstétricas y presencia de Anticuerpos antifosfolípidos.

Las manifestaciones clínicas son muy amplias: pudiendo existir trombosis venosas (más frecuentes) o arteriales, y afectación de cualquier territorio. La clínica gastrointestinal es infrecuente, siendo el síntoma principal el dolor abdominal.

Objetivos del estudio: Conocer las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes y analizar la evolución de la enfermedad.

Material y métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo de una cohorte de pacientes con SAF y manifestaciones abdominales en nuestro hospital. Para ello, se ha realizado una revisión de las historias clínicas utilizando encuestas de recogida de datos que hemos diseñado.

Resultados: Se han identificado un total de 12 casos. El 66% eran varones, con una edad media de 44,2 años. El síntoma cardinal fue el dolor abdominal (90%). Las principales manifestaciones clínicas fueron: trombosis arterial (58%), venosa (33%) y hemorragia (8%). Otras manifestaciones: livedo reticularis (16%), úlcera en MMII (8%), trombopenia (16%). En un sólo paciente se objetivó anemia hemolítica (8%). En el 83% de los casos la clínica abdominal coincide con el diagnóstico de SAF. La principal prueba diagnóstica fue el TAC de abdomen (83% casos), seguido de la arteriografía (8%). En un 16% el estudio histológico mostró hallazgos compatibles con vasculitis/trombosis de pequeño vaso. El 50% de los pacientes presentaron positividad para Ac anticardiolipinas IgG, y en el 41% para el anticoagulante lúpico. En el 75% de los casos se inició anticoagulación oral, en un 16% se asoció AAS e hidroxycloquina, y sólo en un 8% del total no se pudo instaurar tratamiento inicial por fallecimiento del paciente previo al diagnóstico. Se detectó recidiva en un 8%, añadiéndose al tratamiento anti-CD20+

Conclusiones: Las manifestaciones abdominales son infrecuentes pero graves, por ello es necesario tener alto índice de sospecha e incluirlo en el diagnóstico diferencial ante cualquier evento trombotico no explicado y/o cuadro gastrointestinal. En nuestra serie de casos, la aparición de clínica abdominal coincide con el diagnóstico de SAF. La demora del diagnóstico y retraso del inicio del tratamiento se asocia a elevada morbimortalidad.

DETERIORO DE LA FUNCIÓN SEXUAL EN MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

García Morales M.¹, Callejas Rubio J.L.¹, Peralta Ramírez M.I.², Henares Romero L.J.³, Ríos Fernández R.¹, Camps García M.T.⁴, Navarrete Navarrete N.⁵, Ortego Centeno N.¹

¹ Unidad de Enfermedades Sistémicas, Hospital San Cecilio, Granada. ² Facultad de Psicología, Universidad Granada. ³ Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. ⁴ Unidad de Enfermedades Sistémicas, Hospital Carlos Haya, Málaga. ⁵ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

Objetivos del estudio: Comparar la función sexual de las mujeres con lupus erite-

matoso sistémico (LES) con la de controles sanas y determinar su posible asociación con características psicológicas y de la enfermedad.

Material y métodos: Se incluyeron 65 mujeres diagnosticadas de LES según los criterios de la ACR de 1997 y 55 controles sanas, entre los 18 y 65 años de edad, emparejadas por edad, estatus parental y nivel educativo. Valoramos mediante cuestionarios la función sexual (FSFI), la psicopatología (SCL-90-R), la calidad de vida en relación con la salud (SF-36), y en las pacientes, el daño crónico (SLICC), la actividad de la enfermedad (SLEDAI) y tratamientos recibidos.

Resultados: Los resultados de todas las escalas de FSFI salvo la satisfacción, de SCL-90-R y la escala estandarizada para el componente físico de SF-36 (PCS-SP) fueron significativamente peores en los casos ($p<0,05$). Encontramos una correlación moderada y estadísticamente significativa ($r \in [0,50-0,25]$, $p<0,05$) entre la fase de deseo y la somatización, obsesión-compulsión, depresión, uso de psicofármacos y escala estandarizada para el componente mental de SF-36 (MCS-SP); entre la fase de excitación y la somatización, obsesión-compulsión, sensibilidad interpersonal, hostilidad, ideación paranoide, total de síntomas positivos en SCL-90-R (PST), índice de malestar positivo (PSDI) y MCS-SP; entre la fase de lubricación y la fobia; entre la fase de orgasmo y la obsesión-compulsión, depresión, hostilidad, fobia, ideación paranoide y PSDI; entre la satisfacción y la somatización, obsesión-compulsión, sensibilidad interpersonal, depresión, ideación paranoide, PSDI y MCS-SP; entre el dolor y la somatización, depresión, ansiedad, hostilidad, psicoticismo y PSDI; entre FSFI total y la somatización, obsesión-compulsión, sensibilidad interpersonal, depresión, hostilidad, ideación paranoide, psicoticismo, PST, PSDI y MCS-SP.

Conclusiones: Las mujeres con LES presentan alteraciones de la función sexual que se asocian fundamentalmente con los aspectos psicológicos. Recomendamos la valoración de posibles problemas sexuales y/o psicológicos de las pacientes con independencia de sus características clínicas.

INSUFICIENCIA RENAL E HIPERCALCEMIA COMO PRESENTACION DE SARCOIDOSIS

Antequera R, Edson A; Ruiz C, Cristina; Perelló M, Lorenzo; Gómez G, Rosa; Jiménez A, Josefa; Ramos D. Manuel. Hospital Jerez de la Frontera.

Introducción: La sarcoidosis, enfermedad granulomatosa multisistémica, se presenta con granulomas no caseificantes; de afectación pulmonar hasta un 90% (nódulos/adenopatías asemejando metástasis); la renal es muy variante (20%-50%) aunque su presentación como insuficiencia renal en procesos agudos es sustancialmente baja.

Caso clínico: Varón 64 años, antecedentes: cólicos nefríticos, litiasis renal. HTA. Toma AINEs por nodulación dolorosa dorsal. En análisis rutinarios se detecta insuficien-

cia renal no conocida (creatinina 2,9mg/dl) e hipercalcemia (14,3 mg/dl) derivándose al hospital. Al ingreso clínicamente estable. Destacan: limitación de movilidad de hombro derecho por dolor. Nodulación eritematosa dolorosa subescapular derecha y puño percusión lumbar derecha positiva. En analíticas complementarias: Hemograma-coagulación normales; VES 16mm. Perfil tiroideo, Fe y hepático normales. PSA, AFP, CEA, Látex A.R., PCR normales. Colesterol T. 263, HDL 53. PTHintacta 9pg./ml; 25OHvitD:16.1; 1-25-DiOHvitD:<6; E.C.A: 49. Serologías (VHB, VHC, VIH) negativas. Inmunidad humoral, estudio de autoinmunidad, proteinograma, electroforesis sin alteraciones. P. Bence Jones en orina indetectable. Ag neumococo, legionella negativos. Hemocultivos negativos. Mantoux negativo. TAC cervico-torácico-abdomino-pélvico sin contraste: Adenopatías submaxilares, tórax con imágenes de refuerzo lineal en LM y vértice con sobre elevaciones pseudonodulares. Adenopatías múltiples supra e infra diafrágicas sin origen focal establecido orientando a Proceso linfoproliferativo como primera opción diagnóstica. Tras tratamiento médico la evolución clínica fue estable con estabilización de función renal y normocalcemia. Se biopsiaron adenopatías mediastínicas por videotoracoscopía cuyo resultado A.P. fue compatible con: LINFADENITIS GRANULOMATOSA NECROTIZANTE DE TIPO SARCOIDEO. Tras tratamiento esteroideo presentó buena respuesta clínica (Ca 9.7 mg/dl, Creat:1.22 mg/ml).

Conclusiones: El diagnóstico de Sarcoidosis se basa en hallazgos clínico-radiológicos, exclusión de otras enfermedades e histopatología de granulomas no caseificantes. Las pruebas complementarias sirven de apoyo y no son decisivas. El deterioro renal suele deberse a hipercalcemia, hipercalcemia y nefrocalcinosis; menos frecuentes son la nefrolitiasis, glomerulopatías y nefritis intersticial. Los corticoides son el tratamiento de elección. Ante una insuficiencia renal+hipercalcemia debería considerarse la sarcoidosis como sospecha diagnóstica.

PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES CON TROMBOSIS OCULAR EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS DEL HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ

Cachay Osorio, Hortencia; Díaz Pérez, Catalina; Camacho Molina, Alejandra, Martín Suarez, Ignacio.
Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

Objetivos del estudio: Conocer el perfil clínico de los pacientes con trombosis ocular, así como el rol de los estados de hipercoagulabilidad en dicha entidad.

Material y métodos: Estudio transversal descriptivo de una serie de casos. Se estudiaron retrospectivamente mediante revisión de historias clínicas a todos los pacientes que presentaron trombosis ocular, quienes realizan seguimiento en una consulta de enfermedades sistémicas. Se estudiaron tablas frecuencia en las variables cualitativas y la media-mediana en las v.cuantitativas.

Resultados: Se encontraron un total de 16 pacientes. La edad media fue de 60.81 años (± 27) con un 26.6% de mujeres. Los factores de riesgo en relación con trombosis ocular: fumador (26.6%), alcoholismo (6.25%), HTA (68.75%), dislipemia (31.25%), neoplasia (18.75%), toma de anticonceptivos orales (12.5%), ningún factor asociado (12.5%). Del total de pacientes el (43.75%) presentaron una enfermedad sistémica asociada, destacando el lupus eritematoso sistémico (40%). Dentro de las manifestaciones iniciales la pérdida brusca de la visión (62.5%) fue la más frecuente. Los resultados del estudio de fondo de ojo mostraron: trombosis venosa de la retina (81.25%), trombosis de la arteria central de la retina (12.5%), trombosis arteriovenosa (6.25%). Dentro del estudio de hipercoagulabilidad: Homocisteinemia (50%), anticoagulante lúpico (43.75%), anti-trombina III (6.25%), anti-B2 glicoproteína (6.25%). Del total de pacientes con Homocisteinemia el (32.5%) presentó la Mutación de metiltetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) con valores (mediana): 14 (10-30-18.7), siendo el 60% de tipo homocigota. El tratamiento de mantenimiento se realizó con acenocumarol (31.5%), aspirina (43.75%). El 62.5% presentaron complicaciones: edema macular (60%), glaucoma neovascular (20%), atrofia óptica (10%). La recuperación absoluta se evidenció en el 25%.

Conclusiones: La trombosis ocular es una entidad que se debe a la confluencia de factores congénitos y/o adquiridos. Es de gran importancia su identificación en especial la homocisteinemia como factor congénito debido a su alta prevalencia y su estrecha relación con enfermedades autoinmunes.

FRECUENCIA DE LAS UVEÍTIS EN LA PROVINCIA DE MÁLAGA

Ramón Garrido, Enrique; del Río Pardo, María José; Rosales Villalobos, Francisco; Chinchurreta Capote, Ana; Echevarría Lucas, Lucía; Borrás Rubia, Fátima; Delgado Fernández, Fátima; Jódar Márquez, Margarita.
Hospital Carlos Haya, Málaga; Hospital Clínico, Málaga; Hospital Costa del Sol, Marbella, Hospital de la Axarquía, Vélez Málaga, Hospital de Antequera, Hospital de Ronda.

Objetivos del estudio: Estudio epidemiológico de base poblacional de la incidencia y prevalencia de las Uveítis en la provincia de Málaga.

Material y métodos: Se registraron todos los casos diagnosticados de Uveítis, entre 1/05/2011 y 30/04/2012, de la provincia de Málaga. La información, obtenida según un protocolo común previamente establecido, fue registrada en una base de datos por los oftalmólogos encargados de su asistencia, incluyendo los tres niveles asistenciales públicos. Se registraron datos socio-demográficos y clínicos. Todos los pacientes fueron informados sobre la naturaleza del estudio y firmaron su consentimiento.

Resultados: Se registraron 589 pacientes con predominio de mujeres sobre hombres (58,4% vs 41,6%). Las tasas crudas de prevalencia e incidencia anual de uveítis fueron de, 36.2/105 y 12.1/100.000 habitantes, respectivamente. La edad media al diagnóstico

fue de 40.3 \pm 19.2 años y en el momento del estudio de 45.7 \pm 18.3 años, con un tiempo de evolución de 66.9 \pm 82.6 meses. La mayoría de pacientes eran blancos (92.5%), con un grupo de hispanos (3.2%) y norteafricanos (2.9%). El curso fue agudo en 33.8%, recurrente en 50.4% y crónico en 15.6% de los casos y la localización, anterior en 68.9%, intermedia en 6.6%, posterior en 7.1% y se trató de una panuveítis en 17.0% de los pacientes. 41.6%, fueron idiopáticas, 11.0%, síndromes primariamente oculares, 34.0%, uveítis asociadas a enfermedades sistémicas y 13.4%, infecciosas (Herpes simple, 6.6% y toxoplasma, 2.2%). La media de agudeza visual (AV) del OD fue de 0.77 \pm 0.30 y la del OI de 0.76 \pm 0.31; un 13.9% de pacientes presentaban un déficit de AV de al menos el 80% en algún ojo, un 2.2% tenían AV < 0.1 en AO y un 0.5% con AV < 0.05 en AO. Las complicaciones fueron, catarata (28.9%), glaucoma (12.4%), edema macular quístico (9.0%), desprendimiento de retina (1.9%), neovascularización retiniana (2.5%) y hemorragia vítrea (2.2%).

Conclusiones: Las cifras de frecuencia y características de las Uveítis se corresponden con las descritas en otras áreas geográficas del mundo desarrollado con similares condiciones. Es una enfermedad rara, sin etiología conocida en la mayoría de los casos, de curso inflamatorio recurrente o crónico, y que conlleva deterioro de la agudeza visual y otras complicaciones que requieren tratamiento complementario.

PREVALENCIA DE ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA EN SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO

Buonaiuto, Verónica; Márquez Gómez, Ignacio; Rivera Sánchez, Ernesto; Vallejo Herrera, Verónica; Gómez Carrillo, Víctor; Rivera Cabeo, Inmaculada; Camps García, María Teresa; De Ramón Garrido, Enrique; Gómez Huelgas, Ricardo. CRU Carlos Haya. Málaga.

Objetivos del estudio: Conocer la prevalencia de aterosclerosis subclínica (AS) en una cohorte de pacientes con Síndrome Antifosfolípido Primario (SAF).

Material y métodos: Estudio descriptivo en el que se incluyen pacientes diagnosticados de SAF (criterios de Sidney). Tras obtener consentimiento informado, se recogieron datos demográficos, factores de riesgo vasculares clásicos (FRV), niveles de homocisteína y PCR y datos clínicos y analíticos correspondientes al SAF. Mediante ecografía doppler carotídea valoramos la carótida común y la bifurcación carotídea (1-2cm). En cada estudio se evaluó el grosor íntima-media (GIM), definiendo la AS como GIM medio superior a 0,9 mm y placa \geq 1.2 mm.

Resultados: 52 pacientes con SAF, 19 varones y 33 mujeres; edad media: 43,65 años (26-71). El 76,9% presentaron trombosis: 40,4% trombosis venosas (TV), 28,8% trombosis arteriales (TA); 13,5 % TA y TV, y 21,2% manifestaciones obstétricas (MO); 1,9% presentaron trombosis y MO. El 50% de los pacientes con TV tuvieron embolismo pulmonar; del 28,8% de las TA, ACV:19,2%,

AITs:15,4% y afectación coronaria:9,6%. En relación con los anticuerpos antifosfolípidos (aPL), anticogulante lúpico: 71,2% y persistente 86,5%; aCLG: 63,5% y persistentes el 90,4%; los aCLM: 17,3%; AntiB2 G positivos en el 52%, persistentes y a niveles elevados el 38% de los casos y los antiB2M en el 26,9%. El 30% fueron fumadores;38,5% hipertensos y 28,8% dislipemia. El GIM medio de nuestra serie fue de 0,87 mm presentando el 30,8% AS y el 9,6% placas. Encontramos asociación entre GIM y edad en años ($p<0,01$), sexo masculino ($p<0,05$), eventos arteriales ($p<0,05$), eventos coronarios ($p<0,04$), dislipemia ($p<0,01$), diabetes ($p<0,01$), B2GPI G ($p<0,04$) y placa ($p<0,02$). El análisis multivariante mostró relación entre GIM y sexo masculino (OR 7,84; IC 95% 0,90-68,36), edad en años (OR 1,08; IC 95% 1,00-1,18) y dislipemia (OR 17,16; CI 95% 2,31-127,5).

Discusión: Existen escasos estudios acerca de aterosclerosis subclínica y su asociación con FRV con resultados dispares según publicaciones.

Conclusiones: En nuestro estudio encontramos prevalencia de aterosclerosis subclínica 40% siendo estadísticamente significativa con dislipemia, edad y sexo masculino. No encontramos asociación con SAF y aPL en el análisis multivariante, probablemente debido al pequeño tamaño muestral.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE GRAVE Y REFRACTARIA EN UNA PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. RESPUESTA FAVORABLE A TOCILIZUMAB

Enrique Montero Mateos, Rocío González León, Antonia León Guisado, Isabel Porras Antras, Cristina González Pulido, Celia Ocaña Medina, Francisco J García Hernández, M^a Jesús Castillo Palma.

Grupo de investigación CTS-279 Colagenosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital USIR.

Objetivos del estudio: Describir un caso de lupus eritematoso sistémico (LES) con anemia hemolítica autoinmune (AHA) refractaria con respuesta favorable a tocilizumab, anticuerpo monoclonal frente al receptor de interleucina 6 (IL-6).

Caso clínico: Mujer de 52 años con LES y AHA resistente a glucocorticoides (Gc) e inmunoglobulinas. Se trató con rituximab (rtx, 4 dosis de 375 mg/m² con periodicidad semanal) asociado a ciclofosfamida (Cf, 2 dosis de 750 mg i.v. separadas 2 semanas entre sí) y Gc (deflazacort 60 mg/día con reducción progresiva posterior) con remisión completa pero recurrencia al mes de interrumpir los Gc. Nueva remisión con rtx (2^o ciclo), mantenida 3 años. Entonces, tras rebrote de AHA, nuevo ciclo de rtx (3^o), limitado por reacción de hipersensibilidad grave, sin alcanzar remisión. Remisión con deflazacort (90 mg/día) y ciclosporina (4 mg/kg/día) pero recurrencia tras suspender Gc. Remisión tras sustituir ciclosporina por micofenolato de mofetilo (Mmf, 2 g/día), mantenida tras suspender Gc, pero recaída pasados 9

meses. Fallo terapéutico de Gc (deflazacort 60 mg/día) y un bolo de Cf (750 mg i.v.). En la analítica destacaban: Hb 57 g/l, reticulocitos 334.7x10⁹/l (15,8%), test de Coombs directo positivo, ausencia de esquistocitos, haptoglobina 20.9 mg/dl (normal >30), LDH 264 U/l (normal <225), bilirrubina total 1.92 mg/dl (indirecta 1.37 mg/dl), proteína C reactiva 11.1 mg/l, hipocomplementemia y niveles normales de plaquetas, vitamina B12, ácido fólico, hierro y ferritina. Se trató con 5 bolos de 1 g de metilprednisolona, se mantuvo la dosis de Gc y Mmf y se asoció tocilizumab (8 mg/kg/2 semanas). Cuatro semanas después, Hb normalizada y mejoría del resto de parámetros. Se redujo progresivamente la dosis de Gc con interrupción pasadas 10 semanas desde inicio de tocilizumab, cuya dosis se redujo a 4 mg/kg/2 semanas. Inicio de recaída y mejoría rápida con Gc (deflazacort 30 mg/día) y aumento de Mmf (3 g/día) y tocilizumab (8 mg/kg/2 semanas). Nuevo intento de reducir Gc en curso.

Discusión y conclusiones: IL-6 es importante en la inflamación crónica y en la patogenia del LES. Su bloqueo con tocilizumab es eficaz en la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil y la enfermedad de Castleman, y lo fue en un pequeño estudio sobre LES moderadamente activo. Se han comunicado otros 2 casos de AHA con respuesta favorable a tocilizumab pero éste es el primero que se comunica en LES. Aunque se precisan estudios más extensos, creemos que tocilizumab es una opción a considerar en pacientes con LES resistente.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO INDUCIDO POR ANTI-TNF- α

Páez Rubio M.I., Muñoz Beamud F.R., Díaz Acevedo S., García Font R., Ramírez Ortiz E., Martín Suárez I.

Unidad de enfermedades Autoinmunes. Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

Antecedentes e historia clínica: Mujer de 45 años con histerectomía total por endometriosis, enfermedad de Crohn de 11 años de evolución y varios ingresos por brotes de su enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Tras fracaso de tratamientos previos, inicia terapia con Infliximab (5mg/kg).

Un año después, la paciente ingresa en Ginecología por quistes hemorrágicos anexiales que precisan cirugía. Tras el alta, comienza con dificultad respiratoria, dolor pleurítico y fiebre. Acude de nuevo al hospital objetivándose derrame pleuropericárdico severo. Refería también dolor e inflamación de muñecas, manos y tobillos, de meses de evolución. Presentaba lesiones papulares eritematosas en zonas fotoexpuestas.

Pruebas complementarias: Se realiza Ecocardiografía que confirma derrame pleuropericárdico con compromiso hemodinámico. La gammagrafía de ventilación/perfusión fue compatible con TEP segmentario. Los ANAs fueron positivos a títulos altos (1/640) con patrón homogéneo. Anti-DNA, anti-histonas, anticardiolipinas, antiB2glicoproteína 1 y complemento negativos, HLA-B27 +.

Evolución: Se iniciaron corticoides iv con remisión clínica completa. El cuadro se puso en relación con la toma de Infliximab (previamente la enferma no había tenido manifestaciones y presentó ANA negativos). Dicho fármaco fue suspendido. Recientemente se ha introducido Adalimumab para control de su EII con buena respuesta y tolerancia.

Diagnóstico: Lupus Eritematoso Sistémico inducido por infliximab.

Discusión: La terapia anti-TNF- α es un elemento emergente en el tratamiento de la artritis y la EII. Su uso se ha relacionado con la aparición de lupus eritematoso (LE) inducido por drogas, estando más implicados Infliximab y Etanercept. Aunque no existen criterios definidos, son características las artralgias, mialgias, fiebre, serositis y manifestaciones cutáneas. Se desconoce el mecanismo por el cual se induce la formación de autoanticuerpos, aunque se sugiere activación de linfocitos por infecciones y supresión de respuesta TH1 a favor de TH2. Esto lo distingue del LE inducido por drogas no Anti-TNF, donde se da reacción inmune directa contra el fármaco. El tratamiento consiste en la interrupción del fármaco y a veces corticoides e inmunosupresores. En algunos pacientes se han utilizado otros agentes anti-TNF sin reaparición de síntomas.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF EN LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

Aomar Millán, Ismael Francisco; Callejas Rubio, Jose Luis; Fernández Pugnaire, María Antonia; Gutierrez, María Teresa; García Morales, Marta; Rios Fernández Raquel; Ortega Centeno, Norberto.

Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Introducción: La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria crónica recurrente que afecta a zonas cutáneas donde predominan las glándulas apocrinas. Para valorar su gravedad y actividad disponemos de la clasificación en tres estadios de Hurley y un sistema de puntuación basado fundamentalmente en el número de zonas afectas y de lesiones. En casos graves o recidivantes con tratamiento convencional, los anti-TNF pueden ser una opción terapéutica.

Objetivo del estudio: Analizar las características y evolución clínica de dos pacientes diagnosticados de HS tratados con anti-TNF por ausencia de respuesta al tratamiento convencional.

Pacientes y métodos: Paciente 1: Varón de 37 años con antecedentes de epilepsia y parálisis cerebral ligera, diagnosticado en 1995 de HS, con recidivas frecuentes y graves en el último año. Ante la presencia de lesiones extensas en ingle y regiones axilar y glútea bilateral y fallo en la terapia estándar (retinoides y tetraciclinas), se inició tratamiento con etanercept 50mg sc/semana, con muy buena respuesta tras los tres primeros meses de seguimiento pasando de un estadio III a un estadio I de Hurley.

Paciente 2: Mujer de 33 años afecta de hidrosadenitis recidivante en zona axilar derecha, región inframamaria y pubis desde 2007, con escasa respuesta a tratamiento

quirúrgico, retinoides y tandas de antibióticos. En noviembre de 2010 se inició tratamiento con adalimumab 40 mg sc quincenal con una buena respuesta tras un año de seguimiento pasando de un estadio III a un estadio II.

Discusión: La HS se caracteriza por la aparición de nódulos subcutáneos dolorosos que pueden evolucionar a la formación de abscesos y trayectos fistulosos supurativos con formación de cicatrices hipertróficas. Se localizan fundamental a nivel de ingles, axila, áreas intertriginosas y pliegues glúteo y submamario. En casos leves, el tratamiento consiste en cirugía, antibióticos y retinoides, solos o combinados. En casos más graves o recidivantes con el tratamiento estándar, se ha descrito la respuesta al tratamiento con antiTNF-alfa, como en los casos que presentamos. La duración del tratamiento no está bien establecida, siendo frecuentes las recidivas en caso de su suspensión.

Conclusiones: Los anti TNF deben ser con considerados una alternativa en el tratamiento de la HS grave.

DIFERENCIAS CLÍNICAS, SEROLÓGICAS Y TERAPEÚTICAS ENTRE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BEHCET CON Y SIN AFECTACIÓN OCULAR

Vázquez García, Irene. Machado Vilchez, Marina. Muñoz Beamud, Francisco. Martín Suarez, Ignacio.

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

Objetivos del estudio: Evaluar diferencias clínicas, serológicas y terapéuticas entre un grupo de pacientes con enfermedad de Behcet (EB) según exista afectación ocular o esté ausente.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de una serie de 28 pacientes con EB y seguimiento en nuestra consulta de enfermedades sistémicas (1990-2011). El diagnóstico se estableció según los criterios del International Study Group (1990). Se revisaron las historias clínicas analizando los datos mediante una estadística descriptiva simple.

Resultados: Estudiamos un total de 28 pacientes, 15 (53,5%) con afectación ocular. De las mujeres, 16 (57,1%), 8 no tenían manifestación ocular (50%), de los varones 7 (58,3%) las presentaban. Todos los pacientes presentaban úlceras orales. Del grupo ocular todos presentaban lesiones genitales, en el no ocular 11 las presentaban (84,6%). Existían lesiones cutáneas en 13 pacientes con afectación ocular (86,6%) y en 6 de los que no la presentaban (46,1%). En el grupo ocular 4 pacientes tenían afectación del SNC (26,6%) frente a 3 en el grupo no ocular (23%). Se objetivaron trombosis venosas en 4 pacientes con afectación ocular (26,6%) y en uno sin la misma (7,6%). En el grupo sin afectación ocular 10 pacientes presentaron artritis (76,9%), no se describió en ninguno con manifestaciones oculares. El fenómeno de patergia fue positivo en 3 pacientes con afectación ocular (20%) y en uno (7,6%) del segundo grupo. El antígeno HLA B51 fue

positivo en el 3 pacientes del grupo con afectación ocular (20%) y 4 sin ella (30,7%). Marcadores autoinmunes e inflamatorios como PCR y VSG no mostraron diferencias. El tratamiento en 11 pacientes con afectación ocular consistió en terapias combinadas (73,3%) con ciclosporina (8; 53,3%), azatioprina (4; 26,6%), o adalimumab (1; 6,6%); en el grupo sin afectación ocular ninguno la precisó.

Conclusiones: En nuestra experiencia, y con las limitaciones y sesgos derivados de corta muestra, los pacientes con afectación ocular parecen presentar mayor frecuencia de lesiones cutáneas, eventos venosos trombóticos y afectación de SNC frente al grupo no ocular. La afectación articular parece más frecuente el último grupo. El tratamiento combinado más frecuente en el grupo ocular refleja la necesidad de un manejo más agresivo por el riesgo de ceguera.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB (RTX) EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. COHORTE RETROSPECTIVA

Ayala Gutiérrez, M^a Mar; Narankiewicz, Darius; Lara Rojas, Carmen; Buonaiuto, Verónica; Camps García, María Teresa; Muñoz Roca, Nuria; Gómez Huelgas, Ricardo; de Ramón Garrido, Enrique.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Objetivos del estudio: Evaluar la eficacia del tratamiento (tto) con RTX a largo plazo en el LES. Cohorte retrospectiva de pacientes afectados de LES, atendidos en un hospital de referencia y tratados con RTX en uso compasivo, entre junio de 2002 y junio de 2011. Todos presentaban formas graves o prolongadas de la enfermedad. Tras el tto, el seguimiento mínimo fue de 6 meses. La respuesta fue valorada por parte del médico responsable del paciente, hasta 12 meses después del tratamiento. El análisis de supervivencia se hizo mediante regresión de Cox.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 41 pacientes (90 % mujeres), con un seguimiento medio de 46.1 ± 30.2 meses. Los pacientes recibieron 1.7 ± 1.3 ciclos de tto: 26 pacientes (63.4%) recibieron sólo un ciclo de tto; 8 pacientes (19.5%) recibieron sólo 2 ciclos; 4 pacientes (9.8%) recibieron sólo 3 ciclos; 2 pacientes (4.9%) recibieron hasta 4 ciclos y un paciente (2.4%) recibió 8. La pauta de tto mas frecuente fue la utilizada en el linfoma. Todos los pacientes recibieron de forma concomitante corticoides, en pulsos de 40mg de dexametasona seguidos de prednisona oral en función de las necesidades del paciente. En el primer ciclo el 22% (9 pacientes) recibieron de forma concomitante ciclofosfamida (CFF); en el segundo ciclo, el 13% (2 pacientes) y ningún paciente en el resto de los ciclos.

Resultados: El 78% de los pacientes respondieron al 1º ciclo de tto, con una mediana de respuesta de 5.3 meses. En la tasa de respuesta no influyó el SLEDAI basal, C3 basal, uso de ciclofosfamida concomitante,

sexo del paciente ni tiempo de evolución de la enfermedad, y sí influyó la afectación orgánica que motivó el tratamiento, de tal forma que la tasa de respuesta en las nefritis lúpicas (NL) es menor que en el resto de manifestaciones. El 87% de los pacientes respondieron al 2º ciclo de tto, con una mediana de respuesta de 7.26 meses. Ninguna de las variables anteriores influyó en esta tasa de respuesta. Todos los pacientes respondieron al 3º tto, con una mediana de respuesta de 6.24 meses. En el 3º ciclo tampoco influyó ninguna de las variables anteriores en la tasa de respuesta.

Conclusiones: Rtx es un tto eficaz en el LES. Tras una primera respuesta exitosa, en la que pueden responder de forma más lenta las NL, la tasa de respuesta al 2º y 3º tto es también elevada y no se ve influida por la manifestación que lo motivó.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB (RTX) EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES). REVISIÓN DE LA LITERATURA

Ayala Gutiérrez, M^a Mar; Narankiewicz, Darius; Lara Rojas, Carmen; Buonaiuto, Verónica; Camps García, María Teresa; Muñoz Roca, Nuria; Gómez Huelgas, Ricardo; de Ramón Garrido, Enrique.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Objetivos del estudio: Conocer la eficacia del tratamiento con Rtx en los pacientes adultos afectados de LES.

Material y métodos: La búsqueda bibliográfica fue realizada por el autor principal del trabajo en las siguientes bases de datos: Medline, Embase, Cinahl, ClinicalTrials.gov y Web of Knowledge, desde 2001 hasta enero de 2012, utilizando los descriptores "Rituximab" AND "Lupus Erythematosus, systemic". Se seleccionaron estudios observacionales o ensayos clínicos, que incluyeran al menos 5 pacientes afectados de LES, (criterios de clasificación revisados ACR de 1997), tratados con Rtx. Con vistas al análisis estadístico descriptivo se recogió, en una base de datos, información sobre las características de los pacientes, las intervenciones y los resultados de eficacia y seguridad obtenidos.

Resultados: Fueron seleccionados 40 estudios por cumplir las condiciones establecidas: 20 series de casos o cohortes retrospectivas, 8 cohortes prospectivas, 7 ensayos clínicos (EC) no controlados, un EC controlado no aleatorizado, 2 EC controlados aleatorizados, no enmascarados y 2 EC controlados, aleatorizados y enmascarados (estudios EXPLORER y LUNAR). En total, se incluyeron 1.277 pacientes (31.9 ± 36.6 pacientes por estudio [rango 5-169]), el 88.9%, mujeres. La edad media al inicio del estudio fue de 33.5 ± 4.9 años y el tiempo medio de evolución de la enfermedad, de 79.5 ± 30.6 meses. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 17.8 ± 11.8 meses. La distribución por raza fue: caucásica (38.6%), hispana (30.6%), negra (19.5%)

y asiática (11.3%). El 33.7% de los pacientes tenían afectación renal. La indicación del tratamiento con Rtx fue la presencia de formas graves de la enfermedad, refractarias o intolerantes al tratamiento esteroideo e IS, en el 80.5%; uso en los 2 EC EXPLORER y LUNAR, en el 18.9% y como ahorro de corticoides en el 0.6%.

La mediana del porcentaje de pacientes con respuesta (parcial y completa) para cualquier manifestación fue 80.5% (IQR 70.7-90.2; rango 29.6-100).

Conclusiones: Rtx se ha utilizado hasta ahora para el tratamiento de las formas graves y refractarias de LES con buenos resultados en los estudios observacionales. Debido a los resultados negativos de los dos ECCA llevados a cabo, se necesitaría disponer de estudios de suficiente calidad que informen de la eficacia real del fármaco.

¿SUPONE LA PRESENCIA DEL HLA-B51 POSITIVO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BEHÇET Y UVEÍTIS UNA AFECTACIÓN MÁS GRAVE?

Muñoz Beamud, Francisco; García Font, Resfa; Ramírez Ortiz, Ester; Martín Suárez, Ignacio. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

Objetivos del estudio: Evaluar la posible asociación de la presencia de HLA-B51 positivo con una mayor gravedad de la uveítis en pacientes con enfermedad de Behçet (EB), entendida ésta como lesiones localizadas en polo posterior ocular, esto es, uveítis posterior y panuveítis, y mayor frecuencia de complicaciones oculares.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de una serie de 46 pacientes diagnosticados de EB según los criterios del International Study Group (1990) en seguimiento en consultas de enfermedades autoinmunes de 6 centros hospitalarios andaluces durante el período 1990-2011. Se recogieron variables clínicas incluyendo exploración oftalmológica y determinación de HLA-B51. Se analizaron los datos según estadística descriptiva simple y test de Chi-Cuadrado en variables cualitativas.

Resultados: Se seleccionaron 46 pacientes con EB y determinación de HLA-B51, registrando 40 casos de uveítis (86,9%); 5 casos de epiescleritis y un caso de síndrome seco fueron las restantes manifestaciones. La muestra contenía 21 mujeres (52,5%) y la edad media fue de 46,8 años (SD 13,1), desarrollando clínica ocular a los 36,1 años de media (SD 13,3). La afectación ocular fue el debut de la EB en 12 casos (30%). La exploración oftalmológica encontró afectación posterior en 27 pacientes (67,5%) de la muestra, 3 uveítis posteriores y 24 panuveítis, siendo ésta bilateral en el 60% de los casos. Los pacientes con HLA-B51 positivo presentaron afectación de polo posterior en 15 casos (62,5%) versus 12 casos (75%) en

los pacientes con el alelo negativo (p=NS). La distribución de vasculitis retiniana y retinitis fue 50% en los HLA-B51 y 68,5% en los negativos para el alelo. Tampoco existió diferencia en la agudeza visual media en el peor ojo durante el brote de panuveítis (0,55). Las complicaciones oculares (sinequias, glaucoma, edema macular quístico, atrofia óptica y ceguera) también se repartieron equitativamente en ambos grupos.

Conclusiones: Bajo nuestra experiencia, no podemos afirmar que la presencia de HLA-B51 sea un marcador de mayor gravedad de la uveítis en los pacientes con EB. El corto tamaño de nuestra muestra supone una limitación para extraer conclusiones con fuerza estadística.

UTILIDAD DE LOS MARCADORES DE REABSORCIÓN Y FORMACIÓN ÓSEA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO CORTICOIDEO CRÓNICO

Ruiz Campuzano M. 1, Esteban Moreno M.A. 2, Ortego Jurado M. 3, García Morales M. 3, González Ferrer R. 3, Ortego Centeno N. 3, Callejas Rubio J.L. 3, Ríos Fernández R. 3.

¹ UGC Medicina Interna. Hospital Rafael Méndez. Lorca. Murcia. ² UGC Medicina Interna. Hospital Torrecárdenas. Almería. ³ Unidad de Enfermedades Sistémicas. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Objetivos del estudio: Los marcadores óseos son productos de las células óseas, o de su actuación sobre el hueso, que pueden medirse en sangre y en orina e informan sobre el estado del remodelado óseo. Junto con otros datos clínicos, puede utilizarse en la evaluación de pacientes con osteoporosis (OP), para determinar la adherencia al tratamiento y la respuesta al mismo. Su utilidad en el manejo de la OP inducida por glucocorticoides (GC) es cuestionado.

El objetivo de nuestro estudio es establecer la utilidad de estos marcadores como predictores de pérdida de masa ósea en pacientes con tratamiento corticoideo crónico.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo realizado en una cohorte de pacientes diagnosticados de distintas enfermedades autoinmunes en tratamiento con GC, durante más de 3 meses. Como marcador de formación se midieron osteocalcina (BGP) y fosfatasa alcalina ósea (OSTASE); como marcadores de resorción: Beta Cross Laps (CTX) y fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP). También se midió osteoprotegerina (OPG), proteína involucrada en el acoplamiento formación/resorción.

Realizamos un análisis estadístico estableciendo el grado de correlación entre el % de incremento de masa ósea y los distintos marcadores de resorción y formación ósea.

Resultados: Analizamos un total de 141 pacientes (76.6% mujeres). Edad media: 56 ± 15 años; dosis de prednisona: 5.19 ± 3.5 mg/día.

Tanto por ciento de incremento masa ósea cuello fémur (CF):

- Crosslaps: correlación Pearson (CPEa) : -0.136 (p:0.181).

- TRAP: CPEa: -0.067(p:0.510).

- BGP: CPEa: 0.105 (p:0.309).

- OSTASE: CPEa: -0.201 (p:0.046).

Tanto por ciento de incremento masa ósea columna lumbar (CL):

- Crosslaps: CPEa : -0.037 (p: 0.72).

- TRAP: CPEa: -0.118 (p: 0.250).

- BGP: CPEa: -0.014 (p: 0.893).

- OSTASE: CPEa: -0.009 (p:0.933).

Conclusiones: En nuestro estudio no hay relación estadísticamente significativa entre el % de pérdida de masa ósea y los marcadores de resorción ó formación ósea. Así pues, estos marcadores no demuestran utilidad como predictores de pérdida de masa ósea en pacientes con tratamiento corticoideo crónico.

VITAMINA D Y PÉRDIDA DE MASA ÓSEA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO CORTICOIDEO CRÓNICO

Ruiz Campuzano M. 1, Esteban Moreno M.A. 2, Ortego Jurado M. 3, García Morales M. 3, González Ferrer R. 3, Ortego Centeno N. 3, Callejas Rubio J.L. 3, Ríos Fernández R. 3.

¹ UGC Medicina Interna. Hospital Rafael Méndez. Lorca. Murcia. ² UGC Medicina Interna. Hospital Torrecárdenas. Almería. ³ Unidad de Enfermedades Sistémicas. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Objetivos del estudio: La osteoporosis es la complicación más frecuente del tratamiento crónico con glucocorticoides (GC), apareciendo fracturas hasta en la mitad de los pacientes. La vit D es fundamental en la homeostasis ósea. Aunque se recomienda mantener sus niveles por encima de 30 ng/mL no hay evidencia de que esto se acompañe de una menor pérdida de masa ósea (MO).

Nuestro objetivo fue analizar si mantener niveles adecuados de vitD se correlaciona con menor porcentaje de pérdida de MO.

Pacientes y métodos: Estudio observacional prospectivo realizado en una cohorte de pacientes diagnosticados de distintas enfermedades autoinmunes en tratamiento crónico con GC y con diferentes profilaxis de pérdida de MO. Se estableció la MO inicial (HOLOGIC QDR4000) y al año de tratamiento y se midieron los niveles de vitD en verano e invierno, utilizando la media como valor de referencia. Se consideró nivel subóptimo si vitD.

Resultados: Analizamos un total de 141 pacientes (76.6% mujeres); edad 56 ± 15 años; prednisona media 5.19 ± 3.5 mg/día. En la tabla se recogen los tratamientos concomitantes recibidos. CF (cuello fémur): % Pérdida masa ósea/año: con niveles vitD < 15 ng/ml (18 pacientes): -2.51% vs. VitD > 15 ng/ml (93 pacientes): -1.06% con p:NS. CL (columna lumbar)): % Pérdida masa ósea/año: con niveles vitD < 15 ng/ml (18 pacientes): 0.60% vs. VitD > 15 ng/ml (92 pacientes): 0.11% con p:NS. CF (cuello fémur): % Pérdida masa ósea/año: con nive-

les vitD < 30 ng/ml (57 pacientes): -1.66 % vs. VitD > 30 ng/ml (30 pacientes): -1.76% con p:NS. CL (columna lumbar): % Pérdida masa ósea/año: con niveles vitD < 30 ng/ml (57 pacientes): 0.008% vs. VitD > 30 ng/ml (30 pacientes): 0.47 % con p:NS.

Conclusiones: La mitad de nuestros pacientes se encontraban con niveles de vitD por debajo de 30 ng/mL no encontrando asociación significativa con mayor % de pérdida de masa ósea. Solo observamos un porcentaje mayor de pérdida de masa ósea en CF en pacientes con niveles de vitamina D inferiores a 15 ng/mL proximo a la significación estadística aunque en general no encontramos diferencias entre niveles más bajos de vitD y el porcentaje de pérdida de masa ósea.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Ríos Fernández, Raquel¹; López Robles, Concepción²; Moreno Escobar, Eduardo³; Callejas Rubio, Jose Luis¹; Fernández Roldán, Concepción¹; Ortego Centeno, Norberto¹.

¹ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de HU San Cecilio, Granada; ² UGC Medicina Interna H.G. Antequera; ³ UGC Cardiología HU San Cecilio, Granada.

Objetivos del estudio: La aterosclerosis subclínica (AS) es una complicación común en LES. La bibliografía informa de un aumento del riesgo de infarto de miocardio, de 2 a 10 mayor en estos pacientes. Aunque tienen más factores de riesgo cardiovascular (FRCV), parecen existir otros factores intrínsecos a la enfermedad que pudieran contribuir al desarrollo de ECV. Nuestro objetivo es determinar la frecuencia de FRCV clásicos y emergentes en pacientes con LES de nuestro medio y la presencia de AS.

Pacientes y métodos: Estudio transversal en un grupo de pacientes con LES atendidos en nuestra Unidad. Se recogieron los principales FRCV clásicos. Se determinó SLEDAI, niveles séricos de vitamina D y homocisteína como FRCV emergentes. La afectación cardiovascular se valoró mediante la realización del índice tobillo-brazo (ITB), eco-doppler carotídeo (espesor íntima-media y presencia de placas arterioscleróticas) y estudio de vasorreactividad braquial. Análisis estadístico mediante el paquete SPSS 15,0 para Windows.

Resultados: Participaron 67 pacientes (88.1% mujeres) con una mediana de edad de 43 años (tabla 1). La media de vitamina D fue de 19.83+13.14, la media de homocisteína fue de 10.88+4.61. Sólo 7 pacientes tenían placas carotídeas. Las concentraciones de homocisteína se correlacionaron significativamente con la velocidad de flujo braquial dependiente de nitroglicerina (VDF-NTG) ($r = -0.345$; $p < 0,016$), pero no con el

resto de parámetros de AS ni con el ITB. No se halló correlación entre los niveles de vitamina D y la AS ni el ITB. La media de SLEDAI fue de 6.91+ 6.09, y no se correlacionó de forma significativa con los parámetros de AS.

Discusión: En nuestro estudio, al analizar algunos de los FRCV emergentes (niveles de vitamina D, homocisteína, actividad de la enfermedad-SLEDAI), se encuentra una asociación negativa entre homocisteína y VDF-NTG: cuando aumenta la homocisteína, disminuye la VDF-NTG y por tanto aumenta RCV, esto está en consonancia con estudios previos. No se han obtenido resultados significativos con los niveles en sangre de vitamina D ni la puntuación de SLEDAI con AS.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que niveles de homocisteína elevados pudieran ser un parámetro útil para establecer alteración de la VDF-NTG. Son necesarios estudios prospectivos con mayor número de pacientes para confirmarlo.

EFEECTO DE LA EDAD EN LA ETIOLOGÍA Y COMPLICACIONES DE LAS UVEÍTIS

Del Río Pardo, María José; de Ramón Garrido, Enrique; Rosales Villalobos, Francisco; Chinchurreta Capote, Ana; Echevarría Lucas, Lucía; Borrás Rubia, Fátima; Delgado Fernández, Fátima; Jódar Márquez, Margarita.

Hospital Carlos Haya, Málaga; Hospital Clínico, Málaga; Hospital Costa del Sol, Marbella, Hospital de la Axarquía, Vélez Málaga, Hospital de Antequera, Hospital de Ronda.

Objetivos del estudio: Evaluación de la influencia de la edad de presentación en la localización anatómica, forma evolutiva y etiología de las Uveítis registradas en estudio epidemiológico de base poblacional de la provincia de Málaga.

Material y métodos: Se registraron todos los casos diagnosticados de Uveítis, entre 1/05/2011 y 30/04/2012, en la provincia de Málaga. La información de los pacientes, obtenida según un protocolo común previamente establecido, fue registrada en una base de datos por los oftalmólogos de los distintos centros encargados de su asistencia, incluyendo los tres niveles asistenciales públicos. Todos los pacientes fueron informados sobre la naturaleza del estudio y firmaron su consentimiento.

Resultados: La distribución por edades en el momento del diagnóstico de los 589 casos registrados fue la siguiente: hasta 16 años (niños y adolescentes [NA]), 12.5%, mayor de 16 años y menor de 60 años (edad media [EM]), 70.9% y desde 60 años en adelante (mayores [M]), 16.6%. En NA fue más frecuente el sexo femenino, las formas evolutivas crónicas, la localización intermedia, la asociación con enfermedades sistémicas, y hubo menos complicaciones, con más tiempo de evolución y mejor agudeza visual. En el caso de los M, fue más frecuente la localización anterior, las formas idiopáticas y las complicaciones (catarata y glaucoma).

Conclusiones: Las uveítis tienen diferente características según su edad de presentación. Las complicaciones son más frecuentes en sujetos mayores de 60 años, con panuveítis y evolución crónica y prolongada.

PAPEL DEL TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS. EXPERIENCIA DE UNA UNIDAD DE UVEÍTIS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

I. Porras Antrás¹, E. Montero Mateos¹, R. González León¹, T. Rueda Rueda², C. González Pulido¹, C. Ocaña Medina¹, F. García Hernández¹, M. Castillo Palma¹.

¹ M.Int.(Gr.Invest.CTS-279:COLAGENOSIS), ² Oftalmología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Resultados: Se trató a 20 pacientes (14 mujeres y 6 hombres) con un total de 29 tratamientos. Todos estaban diagnosticados de uveítis resistente o recurrente a pesar de tratamiento con glucocorticoides (Gc) y, al menos, un inmunosupresor (IS), o con toxicidad por éstos. La uveítis era anterior en 2 casos, posterior en 6, panuveítis en 11 y, en un caso se trataba de una esclero-uveítis; fue bilateral en todos los casos, salvo en uno. La etiología fue: enfermedad de Behçet (7), enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) (1), sarcoidosis (1), oftalmía simpática (1), policondritis recidivante (1) y uveítis idiopática (9). Los fármacos biológicos empleados fueron adalimumab (11), etanercept (9), daclizumab (7) e infliximab (2). Se asociaron Gc en 18 pacientes e IS en 15 (75%) (metotrexate en 11, ciclosporina en 9, azatioprina en 4, micofenolato en 2, ciclofosfamida en 1). Nueve pacientes (45%) requirieron tratamiento con dos fármacos biológicos diferentes (5 con Behçet, 3 con uveítis idiopática y 1 con VKH), por ineficacia del primero en 8 y toxicidad neurológica en 1. En relación con la actividad inflamatoria, se comprobó respuesta completa en 12 tratamientos (41,4%) y parcial en 9 (31%). Ausencia de respuesta parcial o completa (27,6 %). El tiempo medio hasta obtener una respuesta favorable fue de 5 meses. Comercialización (daclizumab) y efectos adversos: A) infecciones: 1 tuberculosis y 1 celulitis preseptal con adalimumab; 1 colitis por citomegalovirus con daclizumab. B); sospecha de toxicidad neurológica: 1 con adalimumab y 2 con etanercept. C) aparición de adenocarcinoma de recto-sigma en un paciente con daclizumab. Actualmente, 5 pacientes mantienen el tratamiento con biológicos (1 Behçet, 1 oftalmía simpática y 3 uveítis idiopáticas).

Conclusiones: Los fármacos biológicos han mejorado sendiblemente las posibilidades de tratamiento en pacientes con uveítis. Los resultados obtenidos en nuestra serie son muy favorables. Tenemos que señalar que, aunque la respuesta total del 41,4% (total+parcial=72,4%) es inferior a la observada en otras series, hay que tener en cuenta que se trata de casos especialmente graves.

ÍNDICE

- 29 UNA PROPUESTA NUEVA PARA LOS ENFERMOS DE ESCLERODERMIA.
- 29 IMMUNOCHIP: UNA NUEVA ESTRATEGIA PARA EL ESTUDIO DE VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A ESCLEROSIS SISTÉMICA.
- 30 IDENTIFICACIÓN DE FACTORES GENÉTICOS DE SUSCEPTIBILIDAD A ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES MEDIANTE EL USO DEL IMMUNOCHIP.
- 30 SERIE DE CASOS DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO DIAGNOSTICADOS EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS EN NUESTRO HOSPITAL .
- 30 REGISTRO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR DEL HOSPITAL DE JEREZ .
- 31 ¿NUEVA CAUSA DE PLEUROPERICARDITIS AGUDA?
- 31 OMALIZUMAB Y CHURG-STRAUSS.
- 31 EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON METOTREXATE EN LAS MANIFESTACIONES CUTANEO-ARTICULARES DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET.
- 32 USO DE INTERNET EN PACIENTES CON LUPUS EN ANDALUCÍA.
- 32 FARMACOTERAPIA EN LAS GESTACIONES CON LUPUS.
- 32 HLA Y SUSCEPTIBILIDAD A ENFERMEDAD DE BEHÇET EN UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN POBLACIÓN ESPAÑOLA.
- 33 SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA A LA ENFERMEDAD DE BEHÇET Y MARCADORES NO HLA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN POBLACIÓN ESPAÑOLA.
- 33 ANÁLISIS DEL EFECTO COMBINADO DE LOS FACTORES DE RIESGO HLA-B Y DEL GEN IL23R EN ENFERMEDAD DE BEHÇET.
- 33 ANETODERMA COMO PRESENTACIÓN DE PROBABLE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS.
- 33 ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS EN UNA SERIE DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.
- 34 SARCOIDOSIS CARDÍACA (SARC): REVISION EN UNA COHORTE DE 122 PACIENTES CON SARCOIDOSIS (SAR).
- 34 IDENTIFICACIÓN DE HAPLOTIPOS DEL GEN HAVCR1 ASOCIADOS CON LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DE ARNM Y SUSCEPTIBILIDAD A ENFERMEDADES AUTOINMUNES IDENTIFICACIÓN DE HAPLOTIPOS DEL GEN HAVCR1 ASOCIADOS CON LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DE ARNM Y SUSCEPTIBILIDAD A ENFERMED.
- 35 HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA.
- 35 SISTEMA MELATONINÉRGICO EN CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: RELACIÓN CON ACTIVIDAD INFLAMATORIA.
- 35 EXPRESIÓN DE MICRORNAS. PATRÓN OBSERVADO EN CÉLULAS CD19 DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.
- 36 SARCOIDOSIS. DATOS CLÍNICOS EPIDEMIOLÓGICOS DE UNA COHORTE DE 122 PACIENTES.
- 36 HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR E HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA. SUPERVIVENCIA EN LA ÚLTIMA DÉCADA. REGISTRO ESPAÑOL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.
- 36 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR IDIOPÁTICA (HAPI) O ASOCIADA A CONECTIVOPATÍAS (HAPAC). DATOS DEL REGISTRO ESPAÑOL (REHAP).
- 37 SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CON MANIFESTACIONES ABDOMINALES EN EL ÁREA HOSPITALARIA JUAN RAMÓN JIMÉNEZ.
- 37 DETERIORO DE LA FUNCIÓN SEXUAL EN MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES).
- 37 INSUFICIENCIA RENAL E HIPERCALCEMIA COMO PRESENTACION DE SARCOIDOSIS.
- 38 PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES CON TROMBOSIS OCULAR EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS DEL HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ.
- 38 FRECUENCIA DE LAS UVEÍTIS EN LA PROVINCIA DE MÁLAGA.
- 38 PREVALENCIA DE ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA EN SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO.
- 39 ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE GRAVE Y REFRACTARIA EN UNA PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. RESPUESTA FAVORABLE A TOCILIZUMAB.
- 39 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO INDUCIDO POR ANTI-TNF- α .
- 39 EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF EN LA HIDRADENITIS SUPURATIVA.
- 40 DIFERENCIAS CLÍNICAS, SEROLÓGICAS Y TERAPEÚTICAS ENTRE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BEHCET CON Y SIN AFECTACIÓN OCULAR.
- 40 EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB (RTX) EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. COHORTE RETROSPECTIVA.
- 40 EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB (RTX) EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES). REVISIÓN DE LA LITERATURA.
- 41 ¿SUPONE LA PRESENCIA DEL HLA-B51 POSITIVO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BEHÇET Y UVEÍTIS UNA AFECTACIÓN MÁS GRAVE?
- 41 UTILIDAD DE LOS MARCADORES DE REABSORCIÓN Y FORMACIÓN ÓSEA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO CORTICOIDEO CRÓNICO.
- 41 VITAMINA D Y PÉRDIDA DE MASA ÓSEA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO CORTICOIDEO CRÓNICO.
- 42 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.
- 42 EFECTO DE LA EDAD EN LA ETIOLOGÍA Y COMPLICACIONES DE LAS UVEÍTIS.
- 42 PAPEL DEL TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS. EXPERIENCIA DE UNA UNIDAD DE UVEITIS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Próximos eventos:

Curso de residentes.
Málaga, Octubre 2012.



Seminario Dermatología y Autoinmunidad
Huelva, 2013.

VII Congreso de la AADEA.
Almería, 2013.



Con la colaboración de:



Asociación Andaluza de
Enfermedades Autoinmunes